

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**д.м.н., Покровской Татьяны Григорьевны на диссертационную работу
Мокроусова Ивана Сергеевича «Кардиотропные эффекты рацетамов и
некоторые аспекты механизма действия», представленной 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 диссертационного исследования.

Лечение и профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы представляют собой актуальную проблему отечественного и мирового здравоохранения. Значительность этого вопроса составляют эпидемиология, большая вероятность инвалидизации и смертности пациента, а также сложный и многоуровневый патогенез сердечно-сосудистых заболеваний.

Известно, что активные формы кислорода постоянно образуются в митохондриях клеток, которые затем инактивируются антиоксидантной системой. При ишемии кардиомиоцитов, которая играет важную роль в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, нарушается работа комплексов дыхательной цепи, что приводит к усиленному образованию активных форм кислорода, инициации процессов ПОЛ, повреждению мембран клеток и клеточных органелл. Эти процессы, на фоне энергетического дефицита, приводят к нарушению сократимости миокарда и развитию сердечной недостаточности. В этой связи, представляется целесообразным применение лекарственных средств метаболического типа действия. В арсенале клиницистов в настоящее время имеется ряд таких препаратов, но эффективность их использования является спорной, имеет низкий уровень доказательности.

Вышесказанное подчеркивает необходимость поиска новых кардио- и цитопротекторов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца. Несомненный интерес в этом аспекте представляют

производные ГАМК, так как они обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе и противогипоксическими и антиоксидантными свойствами, что может лежать в основе их противоишемического действия.

Поэтому, диссертационное исследование, посвященное изучению кардиотропных эффектов соединения РГПУ-207 и его механизмов действия, представляется актуальным.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.

На первом этапе диссертационного исследования автором были впервые изучены противоишемические свойства 12 новых циклических производных ГАМК в условиях 30-минутной окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии. Было выделено соединение-лидер под лабораторным шифром РГПУ-207, обладающее наиболее выраженным эффектом.

Впервые дана оценка кардиопротекторного действия соединения РГПУ-207 на основании результатов исследования площади под кривой интервала ST, размера зоны некроза, функциональным резервам сердца при проведении пробы на адренореактивность, нагрузки объемом и изометрическом сокращении, и антиаритмической активности. О вероятных механизмах действия нового рацетама судили по длительности биоэлектрической активности сердца, активности митохондрий кардиомиоцитов и клеток мозга, выраженности процессов ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной системы, степени и скорости агрегации тромбоцитов.

Практическая значимость исследования.

Результаты представленного исследования указывают на перспективность дальнейшего поиска среди новых рацетамов соединений, оказывающих многовекторное кардиопротекторное действие и продолжения углубленного доклинического изучения соединения РГПУ-207.

О научно-практической значимости проведенного исследования свидетельствует использование его результатов в научной работе лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии при ВолгГМУ, включение этих материалов в лекции и практические занятия для студентов на кафедрах фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ВолгГМУ, Ростовского государственного медицинского университета и для обучения фармацевтических специалистов.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации.

В диссертационной работе И.С. Мокроусова использованы современные методические подходы к исследованию кардиотропных свойств рацетамов, рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств».

Обработка результатов экспериментального исследования проведена с применением адекватных критериев статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками и 20 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных исследований (3-4 глава), обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 65 отечественных и 141 зарубежных источников.

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

В разделе «**Обзор литературы**» автором проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, изучающей сложный комплексный процесс ишемического повреждения миокарда, а также его тесную связь со стрессорным повреждением и механизм развития реперфузионных нарушений ритма сердца. В литературных источниках имеется значительное число экспериментальных и клинических данных, доказывающих перспективность использования рацетамов в качестве кардиотропных препаратов. Показано, что эта группа соединений оказывает антиангинальное, антиаритмическое, противострессорное, антигипоксическое и антиагрегантное действие, лимитирует развитие процессов ПОЛ, повышает активность антиоксидантных ферментов и улучшает функциональное состояние митохондрий.

Вторая глава посвящена **материалам и методам исследования**, она содержит описание экспериментальных групп и схем введения веществ, а также применяемых методов. Логично выстроен алгоритм проведения исследования, все методики и применяемые тест-системы отвечают высокому уровню и позволяют всесторонне оценить действие исследуемого вещества. Так, для изучения противоишемической активности соединения диссертантом использовано определение функционального состояния очага ишемии миокарда и размеров зоны некроза миокарда, влияние вещества на ионные токи мембранны было оценено с помощью метода внутриклеточной перфузии изолированных нейронов и фиксации мембранныго потенциала. С целью исследования функциональных резервов сердца были проведены нагрузка объемом, дозированная стимуляция адренорецепторов сердца и максимальная изометрическая нагрузка. Были проанализированы функциональная активность митохондрий клеток сердца и мозга полярографическом методом агрегация тромбоцитов по методу Born G. и В митохондриях оценивались уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - малонового диальдегида, диеновых коньюгатов и дикетонов и активность ферментов антиоксидантной системы (катализы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы). Обработка результатов экспериментов проведена с применением современного пакета программ «Statistica 6.0» с использованием

критерия Шапиро-Уилка для проверки выборок на нормальность. При парном сравнении нормальных выборок использовали t-критерий Стьюдента, ненормальных - U-критерий Манна-Уитни. При множественном сравнении групп с нормальным распределением - критерий Ньюмена-Кейлса, с ненормальным - U-критерий Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони и критерий Крускела-Уоллиса с пост-хок теста Данна. Для сравнения данных с альтернативной формой реакции использовали точный критерий Фишера.

В третье главе представлены **результаты** поиска соединений с противоишемической эффективностью среди новых производных группы рацетамов. Показано, что при введении в 1-е положение пирролидонового цикла фенилацетилгидразидного радикала отмечалось усиление активности, наиболее выраженное у соединения РГПУ-207 (фенилгидразид(4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты). При использовании соединения в дозе 9,4 мг/кг выраженность противоишемической и антиаритмической активности не изменилась, о чем судили по площади под кривой интервала ST и тяжести нарушений ритма сердца при проведении кратковременной и длительной окклюзий нисходящей ветви коронарной артерии, а также снижении количества фибрилляций и летальности при введении аконитина и хлорида кальция. Возможно, антиаритмическая эффективность связана с обратимым ингибированием ионной проводимости мембранны. Также, в дозе 9,4 мг/кг новое циклическое производное ГАМК оказалось выраженное кардиопротекторное действие при остром иммобилизационно-болевом стрессе, повышая функциональные резервы сердца при проведении нагрузочных тестов, а также снижало размер зоны некроза при 30-минутной ишемии с реперфузией.

В четвертой главе изложены **результаты** изучения механизма действия соединения РГПУ-207. Продемонстрировано, что соединение обладает противогипоксической и антиагрегантной активностью. На модели стрессорного повреждения миокарда соединение РГПУ-207 оказывает защитное действие на митохондрии клеток сердца и мозга, о чем свидетельствует повышение сопряжения дыхания и фосфорилирования. Отмечено, что введение изучаемого

нового рацетама приводит к снижению выраженности процессов ПОЛ и усилинию активности ферментов АОС в митохондриях клеток сердца и мозга стрессированных крыс. Кроме того, в ишемизированном миокарде на фоне введения исследуемого вещества отмечено уменьшение первичных и вторичных продуктов ПОЛ и усиление активности каталазы, СОД и глутатионпероксидазы.

В последней главе «**Обсуждение результатов**» проведен обобщенный анализ полученных данных и их сопоставление с литературными.

Диссертация завершается 8 выводами, которые соответствуют цели и задачам, поставленным во введении. Научно-практические рекомендации и выводы логичны и целиком отражают сущность работы.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и в 9 публикациях, в том числе в 5 статьях, напечатанных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Рекомендации по использованию полученных результатов.

Необходимо продолжить направленный поиск среди рацетамов, имеющих в своей структуре фенилацетилгидразидный радикал в 1-ом положении пирролидонового цикла, веществ, поливалентное кардиопротекторное действие.

Результаты и методические разработки, представленные в диссертации И.С. Мокроусова, могут быть использованы в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», на кафедрах фармакологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, а также других учреждений, занимающихся исследованиями новых лекарственных препаратов для коррекции нарушений кровообращения миокарда.

Результаты теоретических и практических разработок автора целесообразно включить в программы преподавания курсов фармакологии в разделе «средства, применяющиеся при нарушениях коронарного кровообращения» в медицинских университетах страны.

Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Почему в качестве оценки функционального состояния очага ишемии был выбран такой показатель, как площадь под кривой интервала ST?
2. Почему были исследованы функциональные резервы сердца только на фоне стресса?
3. Вы в работе объясняете механизм действия соединения РГПУ-207 противогипоксической, антиоксидантной и антиагрегантной активностью. Как Вы думаете, имеется ли в кардиопротекторном действии соединения РГПУ-207 вклад иных эффектов рацетамов, таких как влияние на тонус коронарных сосудов и перераспределение коронарного кровотока в субэндокардиальные слои?
4. Обладают ли изученные Вами рацетамы периферическим рецепторным ГАМК- α и ГАМК- β действием?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертация Мокроусова Ивана Сергеевича «Кардиотропные эффекты рацетамов и некоторые аспекты механизма действия» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с изучением возможного применения циклических производных ГАМК при повреждениях миокарда различного генеза, имеющего существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям 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", предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук, а ее автор - И.С. Мокроусов заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук,
профессор кафедры фармакологии
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
высшего образования
«Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет»

Т.Г Покровская



Подпись Т.Г. Покровской заверяю

г. Белгород, ул. Победы, 85

Телефон: 8 (4722) 30-18-59

Телефон: 8-915-568-41-27

Адрес электронной почты: pokrovskaia-tg@mail.ru

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	Покровская Татьяна Григорьевна
Год рождения, гражданство	1961, 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 кафедры фармакологии
Шифр специальности и отрасль науки	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород
Занимаемая должность	Профессор кафедры фармакологии
Почтовый индекс, адрес	308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85,
Телефон	8 (4722) 30-12-11, 30-42-50
Адрес электронной почты	Info@bsu.edu.ru pokrovskaya-tg@mail.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<p>1. Клеточные и молекулярные механизмы участия внеклеточного матрикса миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией сердца на фоне ишемической болезни сердца / Осипова О.А., Плаксина К.Г., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Белов В.Н., Шабанов Е.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №. 5. – С. 37.</p> <p>2. Эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в комбинации с L-аргинином при моделировании эндотелиальной дисфункции / Денисюк Т.А., Покровский М.В., Филиппова О.В., Должиков А.А., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Осипова О.А., Лазарев А.И., Лазарева Г.А. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 2 (157). - С: 64-67.</p> <p>3. Эндотелиопротективная и кардиопротективная активность селективного ингибитора аргиназы II в эксперименте / Якушев В.И., Гуреев В.В., Покровский М.В., Корокин М.В., Гудырев</p>

О.С., Покровская Т.Г., Бесхмельницина Е.А., Литвинова А.С., Елагин В.В. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 3 (152). - С: 139-142.

4. Эндотелио- и кардиопротективное действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при эндотоксикондуцированной эндотелиальной / Денисюк Т.А., Покровский М.В., Филиппова О.В., Гудырев О.С., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Осипова О.А. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 5 (154). - С: 51-55.

5. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов эналаприла, лозартана и амлодипина при моделировании гипергомоцистеинидуцированной эндотелиальной дисфункции / Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова // Корокин М.В., Покровский М.В., Кочкаров В.И., Гудырев О.С., Покровская Т.Г., Корокина Л.В., Полянская О.С. – 2014. - № 1. – С.: 60-65.

Проректор по научной и инновационной деятельности НИУ «БелГУ»,
доктор технических наук
профессор

И.С. Константинов

