

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Позднякова Дмитрия Игоревича «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы.

Сосудистая патология центральной нервной системы составляет одну из основных проблем современной медицины. Высокая частота смертности и инвалидизации трудоспособного населения от патологии, ассоциированной с цереброваскулярной недостаточностью, делает данные состояния огромной медико-социальной проблемой. Несмотря на некоторое увеличение доли геморрагического варианта течения инсульта в общей структуре сосудистой патологии ЦНС, порядка 80% случаев инсульта приходится на его ишемический вариант. По уровню летальности инсульт занимает второе место, среди неинфекционных патологий, а распространенность инсульта составляет 170 на 100 000 человек в год.. Поэтому поиск эффективных препаратов для профилактики и лечения цереброваскулярных расстройств является в настоящее время одной из важных медико-социальных задач, при решении которой необходимо учитывать гетерогенность и патогенетическую сложность ишемического инсульта.

Исследования последних лет показывают возрастающую роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, при этом структурно-функциональное повреждение эндотелия сосудов может являться как первичным этиологическим фактором, так и быть основным звеном вторичного каскада повреждения головного мозга. Однако, несмотря на значимость и важность этого патогенетического звена в развитии цереброваскулярных нарушений, арсенал средств, оказывающих положительное влияние на эндотелиальную функцию на сегодняшний день очень небольшой и поэтому разработка средств новых, эффективных эндотелиопротекторов для коррекции дисфункции эндотелия в условиях цереброваскулярной патологии является чрезвычайно актуальным направлением современной медицины.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Дмитрия Игоревича Позднякова «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга», посвященная разработке новых веществ, обладающих эндотелиопротекторным действием, представляет собой в высшей степени актуальное исследование, имеющее высокую научную и практическую значимость.

Поставленная автором цель и обусловленные ею задачи исследования изложены четко и корректно, полностью отражают суть выполнявшейся работы.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертации Позднякова Д.И. проведено скрининговое исследование с оценкой эндотелиопротекторной активности 16 веществ, из них 11 флавоноидов и 5 производных коричной кислоты, определено соединение-лидер - 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота.

Автором установлено, что соединение 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота способно сохранять эндотелиальную функцию в условиях цереброваскулярной патологии у крыс, при этом на фоне введения данного соединения отмечено восстановление вазодилатирующей, антитромботической и противовоспалительной функций эндотелия сосудов.

С использованием современного оборудования и методов анализа для 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты установлено положительное влияние данного соединения на активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты – каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. На фоне введения данного соединения у крыс отмечено снижение интенсивности ПОЛ, выражаемое в уменьшении концентрации диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов (в пересчете на малоновый диальдегид), нивелирование разобщения NO-синтазной системы, снижение концентрации специфических маркеров эндотелиальной дисфункции.

Впервые оценено влияние 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты на некоторые параметры, характеризующие митохондриальную функцию, а также выполнен ряд экспериментов, по результатам которых предполагается наличие у данного соединения церебропротекторного эффекта.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования результаты, свидетельствующие об эндотелиопротекторном и церебротропном действии 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты, делают данное соединение перспективным объектом для дальнейшего доклинического и клинического изучения с целью создания на его основе лекарственного средства для терапии ишемического инсульта. Полученные в работе результаты используются в учебном процессе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ, а также при целенаправленном синтезе соединений, обладающих эндотелиопротекторными свойствами.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Степень достоверности полученных данных, выводов и научно-практических рекомендаций в диссертации Позднякова Д.И. подтверждаются необходимым объемом исследований, с применением передовых методов анализа и высокотехнологичного оборудования, адекватных методов статистической обработки данных.

Общая оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа Позднякова Д.И. «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга» изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 25 рисунками. Работа построена по классическому принципу и оформлена в соответствии с существующими требованиями. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждения результатов, общих выводов, научно-практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 214 источников, из них 66 отечественных и 148 зарубежных автора.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, степень разработанности темы. Автором четко сформулированы цель и задачи диссертационной работы, определены научная новизна и методология исследования, реализация и научно-практическая ценность работы, степень достоверности данных, апробация результатов и личный вклад автора.

В обзоре литературы (глава 1) автором представлены данные, отражающие современное состояние изучаемой проблематики, дается подробный анализ актуальных литературных источников, касательно вопросов

эпидемиологии и этиопатогенеза ишемического инсульта, роли и месте эндотелиальной дисфункции в структуре «ишемического каскада», взаимосвязи структурно-функционального повреждения эндотелия сосудов с основными патогенетическими механизмами развития ишемии головного мозга. Автором приводятся сведения о препаратах, потенциально обладающих эндотелиопротекторным действием, отражены некоторые аспекты механизма их эндотелиотропного влияния, а также изложены данные, позволяющие предполагать наличие у производных коричной кислоты и флавоноидов эндотелиопротекторной активности.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные автором при выполнении диссертационного исследования. Описание последних структурировано и состоит из подразделов, позволяющих легко ориентироваться в методах исследования. Используемые в диссертационной работе методы исследования заслуживают высокой оценки.

Третья глава представляет собой описание данных проведенного фармакологического скрининга, где посредством оценки влияния исследуемых соединений на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов и агрегационную активность тромбоцитов на модели АДФ-индуцированной агрегации в условиях церебральной ишемии у крыс и из 16 объектов было определено соединение-лидер - 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота.

В четвертой главе описано дозозависимое эндотелиотропное влияние 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты. В данной главе оценивалось влияние 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты в различных вариантах дозирования на вазодилатирующую функцию эндотелия сосудов, агрегационную активность тромбоцитов и концентрацию С-реактивного белка в условиях церебральной ишемии у крыс, по результатам чего для проведения дальнейших исследований была выбрана доза 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты 100 мг/кг.

В пятой главе собственных исследований отражены данные о влиянии 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты в эффективной дозе на стабильность работы NO-синтазной системы и значение индексов периферического сосудистого сопротивления, по результатам чего была установлена эквивалентный фармакологический эффект изучаемого соединения и референтного препарата – сулодексида.

В шестой главе представлены результаты комплексной оценки влияния 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты на антитромботическую функцию эндотелия сосудов, где показано положительное влияние данного соединения на тромбоцитарный и плазменный компоненты гемостаза, активность противосвертывающих систем.

Седьмая глава посвящена оценке влияние 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты на противовоспалительную функцию эндотелия сосудов у крыс в условиях церебральной ишемии, где установлено, что введение животным 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты способствовало восстановлению противовоспалительного потенциала эндотелия сосудов

В восьмой главе автором приводятся результаты оценки потенциальных механизмов реализации эндотелиотропной активности 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты. В первой части главы изучены антирадикальные свойства соединения-лидера, а также установлена способность восстанавливать активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты и уменьшать интенсивность процессов ПОЛ. Во второй части главы отражены данные, позволяющие предполагать положительное влияние 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты на состояние NO-синтазной системы, за счет воздействия на изоферменты NOS, а также устранением ингибирующего влияния на эндотелиальную нитрооксид синтазу NOS-негативных регуляторных комплексов. В третьей части главы изучена церебропротекторная активность 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты.

В заключении автором представлены обобщенные данные исследования. Приводится соответствие полученных результатов литературным данным, формулируются выводы и рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 14 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат диссертации и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Замечаний, снижающих научно-практическую ценность работы нет. Однако в ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Почему при изучении эндотелиотропных свойств в качестве препарата сравнения был взят сулодексид?
2. Известно, что тромбоксан A_2 короткоживущая и нестабильная молекула и поэтому, насколько Вы уверены, что определяли именно тромбоксан A_2 ?
3. С какой целью в работе использовались 3 индуктора агрегации тромбоцитов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Дмитрия Игоревича Позднякова «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в ходе которой сформулированные теоретические положения, подкрепленные экспериментальными исследованиями, позволяют выделить перспективный объект для дальнейшего изучения и внедрения в практическую деятельность – эндотелиопротекторное средство 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричную кислоту. По актуальности,

методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Д. И. Позднякова «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга» полностью соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 24.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология, а автор - Дмитрий Игоревич Поздняков заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующая лабораторией психофармакологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»,
заслуженный деятель науки, Лауреат Государственной Премии СССР,
Лауреат Премии правительства РФ, доктор медицинских наук,
профессор

Татьяна Александровна Воронина

Место работы: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова». Должность: заведующая лабораторией психофармакологии

Адрес: 125315 Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8; Телефон: 8 (499) 151-18-81 E-mail: zakusovpharm@mail.ru

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»,
кандидат биологических наук

Валентина Александровна Крайнева

22 января 2018 г.



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ ВОРОНИНОЙ Т.А.

по диссертации Позднякова Дмитрий Игоревича «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

ФИО	Год рождения, гражданство	Место работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, должности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Воронина Татьяна Александровна	1938 г., РФ	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва, заведующая лабораторией	Доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	Профессор (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология	1. Воронина Т.А. Оксидативный стресс и антиоксиданты при экстремальных состояниях // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 15. – С.13-14 2. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике // Русский медицинский журнал. –

						2016.-Г.24.-№7.-434-438.
						3. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. -2016.-Г.14.-№1.-С.63-70.
						4. Литвинова С.А., Зологова Н.Н., Воронина Т.А., Кутепова И.С., Жмуренко Л.А. Нейропротективные свойства производного фурана – соединения ГИЖ-276 на модели геморрагического инсульта // Фармакокинетика, Фармакодинамика 2016.-№3.-С.26-30.

психофармакологии

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

кандидат биологических наук

« 22 » января 2018 г.

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

Тел: 8-(495)-601-21-57; 8-(489)-151-18-81

e-mail: zakusovapharm@mail.ru



В.А. Крайнева