

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

На сегодняшний день ишемический инсульт является одной из ведущих неинфекционных причин смертности и первичной инвалидности трудоспособного населения. По данным ВОЗ на долю ишемического поражения головного мозга приходится около 80% всех случаев инсульта. Несмотря на обширный спектр современных медицинских техник, основным методом коррекции ишемии головного мозга является фармакотерапия. Спектр лекарственных средств, применяемых в условиях цереброваскулярной патологии, достаточно обширен, но зачастую эффективность их использования остается неудовлетворительной. Учитывая, что ишемический инсульт является полиэтиологическим заболеванием со сложным патогенетическим каскадом, некоторые элементы которого остаются мало изученными, вектор современной медицинской науки может быть смещен в сторону поиска новых фармакотерапевтических «мишеней», а также фармакологически активных субстанций, способных, посредством воздействия на новые «мишени», уменьшить негативные последствия ухудшения мозгового кровообращения. К числу таких «точек приложения действия» для биологически активных веществ в последнее время выделяют эндотелий сосудов. По современным представлениям эндотелиальная сосудистая выстилка является не только механическим барьером, но и участвует в ауто/паракринной регуляции сосудистого тонуса, процессов гемостаза, воспаления и пролиферации, что делает эндотелий сосудов

перспективной фармакотерапевтической «мишенью». Однако арсенал фармакологически активных веществ, оказывающих положительное влияние на состояние эндотелиальной функции, не столь обширен, что делает поиск эндотелиопротекторных средств актуальной задачей современной фармакологии.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Позднякова Д.И. представлено скрининговое исследование, где из 16 соединений, относящихся к двум классам соединений - флавоноидам и производным коричной кислоты, определено одно соединение, обладающее наиболее выраженным эндотелиопротекторным действием - 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота.

Автором изучена зависимость «доза-эффект» для 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты.

Автором проведено углубленное изучение эндотелиопротекторной активности 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты, включающее оценку влияния данного соединения на состояние вазодилатирующей, антитромботической и противовоспалительной функций эндотелия сосудов в условиях фокальной ишемии головного мозга у крыс.

В работе оценены антирадикальные свойства 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты, влияние данного соединения на интенсивность процессов ПОЛ, активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты, изменение концентрации изоферментов NOS и специфических маркеров эндотелиальной дисфункции.

Автором проведено исследование церебропротекторной активности 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты, где впервые было оценено влияние данного соединения на компоненты митохондриальной функции, изменение величины отека и зоны некроза головного мозга у крыс.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования данные, свидетельствующие об положительном эндотелиотропном влиянии 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты, а также описанная церебротропная активность данного соединения делают его перспективным объектом для дальнейшего изучения на этапах доклинической и клинической оценки эффективности и безопасности применения с целью создания на его основе препарата для терапии цереброваскулярной патологии. Полученные в работе результаты используются в учебном процессе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ, а также при целенаправленном поиске и синтезе соединений, обладающих эндотелиопротекторными свойствами.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Объем выполненных исследований, использование высокотехнологичного оборудования, применение валидированных методов анализа и адекватная статистическая обработка данных подтверждают достоверность результатов, выводов и рекомендаций, полученных Поздняковым Д.И. в ходе выполнения диссертационной работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, в том числе 14 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Общая оценка содержания и оформления работы

Диссертация Позднякова Д.И. на тему «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга» состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав экспериментальных исследований, обсуждения результатов, общих выводов, научно-практических рекомендаций, библиографического списка. Диссертация изложена на 147 страницах

машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 25 рисунками. Библиографический список, включает 214 источников, из них 66 отечественных и 148 зарубежных автора. Работа оформлена в соответствии с существующими требованиями.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования и степень разработанности темы, формулирует цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и методологию исследования. Автором показаны: реализация и научно-практическая ценность работы, степень достоверности данных. Приведены сведения об апробации результатов диссертационного исследования, публикациях и личном вкладе автора.

В главе 1 представлен обзор литературы, где автором приводится подробный анализ актуальных литературных данных, касающихся вопросов распространенности и патогенеза ишемического инсульта. Описана взаимосвязь нарушения структурно-функциональной целостности эндотелия сосудов с основными элементами каскада ишемического повреждения головного мозга. Автором приводятся данные о возможных механизмах фармакокоррекции эндотелиальной дисфункции, отражены сведения о препаратах, потенциально обладающих эндотелиопротекторным действием.

В главе 2 описаны материалы и методы, использованные автором при выполнении экспериментальной части диссертационного исследования. Описание структурировано, что позволяет легко ориентироваться в списке материалов и методов.

В главе 3 представлены данные фармакологического скрининга, где из 16 веществ выбрано соединение-лидер - 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота, оказывающее в ряду исследуемых соединений наиболее благоприятное влияние на состояние вазодилатирующей функции эндотелия сосудов и агрегационную активность тромбоцитов в условиях церебральной ишемии у крыс.

В главе 4 отражены данные, описывающие зависимость «доза-эффект» для 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты. В результате было

материалов и методов

В главе 3 представлены данные фармакологического скрининга, где из

установлено, что наиболее выраженное эндотелиотропное влияние соединение 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота оказало в дозе 100 мг/кг при интрагастральном введении.

В главах 5, 6, 7 проводится углубленное изучение эндотелиопротекторной активности соединения-лидера - 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты на состояние вазодилатирующей, антитромботической и противовоспалительной функций эндотелия сосудов, где установлено, что пероральное введение соединения-лидера в эффективной дозе способствует сохранению стабильности работы NO-синтазной системы, снижению значения индексов сосудистого сопротивления, уменьшению проявления явлений гиперагрегации и гиперкоагуляции, а также восстановлению противовоспалительной функции эндотелия сосудов.

В главе 8 автором проводится анализ возможных механизмов эндотелиопротекторной активности 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты. В первой части главы оценены антирадикальные и антиоксидантные свойства соединения-лидера. Во второй части главы изучено влияние 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты на изменение концентрации изоферментов NOS, специфических маркеров эндотелиальной дисфункции и eNOS –регуляторных комплексов. В третьей части главы автор приводит сведения об церебропротекторном действии 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты.

В заключении автор обобщает полученные результаты, проводит параллели с имеющимися литературными данными, формулирует выводы и рекомендации по работе.

Опубликованные работы и автореферат диссертации полностью отражают суть и основное содержание диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако, в ходе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

В заключении автор обобщает полученные результаты, проводит параллели с имеющимися литературными данными, формулирует выводы и рекомендации по работе.

1. Чем обусловлен выбор в качестве референтных препаратов мексидола и тиоктовой кислоты?
2. С какой целью вы определяли изменение концентрации матриксной металлопротеиназы-1?
3. Какой аспект механизма эндотелиопротекторного действия 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты Вы считаете ведущим?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Позднякова Дмитрия Игоревича на тему: «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 и 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. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Директор НИИ Фармакологии живых систем

НИУ «БелГУ», заведующий кафедрой фармакологии

ФГАУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»

д.м.н., профессор

308015, г.Белгород, ул. Победы 85.

Тел: 8-(4722)-30-13-73, mpokrovsky@yandex.ru

М.В. Покровский



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ ПОКРОВСКОМ М.В.

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)
Покровский Михаил Владимирович	1960 РФ	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», заведующий кафедрой фармакологии	Доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	Профессор (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	1. Ким Г.А., Ганьшина Т.С., Васильева Е.В., Ковалев Г.И., Курза Е.В., Масленников Д.В., Покровский М.В., Мирзоян Р.С. ГАМКа-рецепторные механизмы противоишемического цереброваскулярного эффекта-амлодипина никотината // Экспериментальная и клиническая фармакология.-2017.-Т.80.-№5.-С.7-10. 2. Покровский М.В., Корокин М.В., Кудрявцев К.В., Покровская Т.Г., Гудырев О.С., Гурев В.В., Корокина Л.В., Поветкин С.В. Исследование эндотелиопротективной активности фенольных производных-ингибиторов аргиназы-2 и тромбина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2017.-Т.163.-№4.-С.431-434. 3. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Хадиева Т.А. Эндотелиопротективные эффекты адеметионина при эндотелиальной дисфункции // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.-2017.-Т.19.-№8.-С.169-172.



Проректор по научной и инновационной деятельности
 ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
 профессор

Константинов Игорь Сергеевич