



ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ  
(ФГБНУ «ИЭМ»)

«УТВЕРЖДАЮ»  
заместитель директора по научной работе  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
доктор биологических наук профессор РАН



А.В. Дмитриев  
«09» февраля 2018 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» на диссертационную работу Позднякова Дмитрия Игоревича «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д 208.008.02 на базе Волгоградского государственного медицинского университета МЗ РФ по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Несмотря на успехи современной ангионеврологии, сосудистая патология центральной нервной системы остается одной из наиболее значимых причин смертности и инвалидизации населения, причем подавляющее большинство пациентов, подвергшихся цереброваскулярной патологии, являются лицами трудоспособного возраста, что, несомненно, делает данные состояния большой проблемой современного общества огромной с точки зрения медицинской, социальной и экономической. Стоит отметить, что подавляющее большинство случаев нарушений мозгового кровообращения (около 90%) опосредовано ишемическим инсультом. Спектр церебротропных средств, применяемых для терапии цереброваскулярной патологии ишемического генеза, на сегодняшний день представлен достаточно обширным списком лекарственных препаратов, относящихся к различным фармакотерапевтическим группам. Однако зачастую применяемые лекарственные средства по эффективности и безопасности использования не могут в полной мере удовлетворить потребности современной практической медицины, что в свою очередь диктует

необходимость поиска новых церебротропных средств, воздействующих на разные фармакотерапевтические «мишени». В последнее время к числу таких «мишеней» стали относить и эндотелий сосудов, а коррекцию возникающей при ишемии эндотелиальной дисфункции в настоящее время можно смело назвать перспективным направлением терапии нарушений церебральной гемодинамики. С целью восстановления эндотелиальной функции применяются эндотелиопротекторы, новая группа лекарственных препаратов, представленная еще сравнительно небольшим ограниченным списком лекарственных средств. В этой связи целенаправленный поиск эндотелиопротекторных средств можно признать новым, перспективным направлением создания церебротропных средств для терапии нарушений мозгового кровообращения. Таким образом, диссертационное исследование Д.И. ПОЗДНЯКОВА на тему: «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга» посвящена актуальной научной проблеме – поиску эндотелиопротекторных средств, способных сохранить эндотелиальную функцию в условиях цереброваскулярной патологии.

### ОБОСНОВАННОСТЬ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целью исследования диссертанта было провести комплексную оценку эндотелиопротекторной активности производных коричной кислоты и флавоноидов и обосновать применение данных соединений для фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения. На основании цели сформулировано 3 задачи, которые касаются скрининга потенциально активных соединений, подробное изучение соединения-лидера и установление его механизмов действия. Для решения поставленных задач автор применил современные фармакологические, биохимические и физиологические методы исследования. Диссертационное исследование Д.И. ПОЗДНЯКОВА выполнено на современном научном уровне с использованием высокотехнологичного оборудования, передовых методов анализа и ведения экспериментальной работы, которые соответствуют цели и задачам исследования. Рациональный дизайн исследования, комплексный подход к оценке анализируемых показателей и адекватная статистическая обработка полученных данных обеспечивают объективность полученных результатов.

### ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленный большой объем экспериментальных данных (опыты выполнены на крысах самцах линии Вистар, часть из которых подвергалась фокальной ишемии, другие были ложнооперированными), их корректная статистическая обработка, общая информативность таблиц и рисунков, подробное и обстоятельное их описание, а также детальный анализ полученных данных позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Теоретическое значение работы следует оценить как высокое, поскольку она изначально направлена на решение фундаментальных задач медицины. В частности, диссертантом проведено скрининговое исследование, в котором из 16 соединений (11 флавоноидов и 5 производных коричной кислоты) выявлено соединение с наиболее выраженным эндотелиотропным действием – 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота. Для данного соединения установлена способность сохранять вазодилатирующую, антитромботическую и противовоспалительную функции эндотелия сосудов у крыс в условиях фокальной ишемии головного мозга. Кроме того, для 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты установлена зависимость «доза-эффект», определена эффективная доза равная 100 мг/кг. В дальнейшем для соединения 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота определены антирадикальные свойства, выявлена способность восстанавливать активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты, снижать интенсивность процессов перекисного окисления липидов. Изучение механизма действия соединения-лидера показало, что применение 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты способствует устранению разобщения NO-синтазной системы, уменьшению концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции, снижению концентрации NOS-негативных регуляторных комплексов. Далее установлено, что 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота проявляет свойства активатора митохондриальной АТФ-синтетазы и цитохром С-оксидазы. В эксперименте подтверждены церебропротекторные свойства 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты. Основным практическим выводом автора является доказательство способности 4-гидрокси-3,5-дигидроксибутилкоричной кислоты восстанавливать эндотелиальную функцию в условиях недостаточности мозгового кровообращения. Проведенная работа свидетельствует, что изученное соединение как эндотелиопротекторное средство не только не уступает препаратам сравнения, но и в ряде случаев превосходит их.

## ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования данные представляют несомненный научно-практический интерес. Установленные эндотелиопротекторные свойства 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты делают данное соединение перспективным объектом для дальнейшего изучения и внедрения в практическую деятельность. Кроме того, исследование, проведенное в рамках диссертационной работы, представляет несомненный интерес для химиков-синтетиков, так как полученные экспериментальные данные об эндотелиопротективных свойствах 4-гидрокси-3,5-дитертбутил коричной кислоты позволяют более целенаправленно проводить поиск по данному виду активности среди производных коричной кислоты.

Результаты исследования Д.И. ПОЗДНЯКОВА могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Российском государственном исследовательском медицинском университете им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Университете дружбы народов, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), НИИ Институте военной медицины МО РФ, Институте токсикологии ФМБА РФ, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Смоленском государственном медицинском университете МЗ РФ, Белгородском государственном исследовательском университете МОН РФ, физиологических и фармакологических учреждениях Российской академии наук, медицинских и биологических факультетах университетов (курс «физиология сердца и сосудов», «фармакология антиангинальных и противоишемических средств»), для физиологов, фармакологов, клинических фармакологов, патофизиологов, интернистов, провизоров и врачей общей практики.

## СТРУКТУРА И ОБЪЁМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Д.И. ПОЗДНЯКОВА оформлена в классическом стиле и соответствует существующим требованиям ГОСТа. Диссертация состоит из введения, материалов и методов исследования, 6 глав экспериментальных исследований, обсуждения результатов, общих выводов и библиографического списка. Текст диссертации изложен на 147 страницах машинописи, иллюстрирован достаточным количеством графического и табличного материала, включающего 25 рисунков и 14 таблиц. Библиографический список представлен 214 источниками из них 66 отечественных и 148 зарубежных автора, публикации в основном охватывают период последнего десятилетия.

Обзор литературы представлен на 18 страницах и в полной мере описывает роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ишемии головного мозга. Автором проведен глубокий анализ литературных данных по вопросам распространенности и этиопатогенеза ишемического инсульта. Приведены данные о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, лекарственных препаратах, обладающих эндотелиотропной активностью и возможные механизмы их действия.

В главе «Материалы и методы исследования» дано описание методических подходов к моделированию ишемии головного мозга, оценке вазодилатирующей, антитромботической и противовоспалительной функций эндотелия сосудов, прямой и непрямой антиоксидантной активности, церебропротекторных свойств. Отражены методы статистической обработки полученных данных. Используемые в ходе выполнения диссертационного исследования методы, несомненно, заслуживают высокой оценки.

В первой главе собственных исследований отражен этап фармакологического скрининга, где из 16 изучаемых соединений по результатам оценки изменения вазодилатирующей функции эндотелия сосудов и агрегационной активности тромбоцитов было выбрано соединение-лидер - 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричная кислота.

Во второй главе собственных исследований представлены данные, отражающие зависимость «доза-эффект» для соединения-лидера, где изучено влияние 3-х доз 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты (50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг) на изменение вазомоторной функции эндотелия сосудов, степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и концентрации С-реактивного белка. Проведенное исследование показало, что наиболее выраженный эффект соединение-лидер оказывает в дозе 100 мг/кг.

В третьей главе собственных исследований отражено влияние соединения-лидера на стабильность работы NO-синтазной системы, изменение индексов периферического сосудистого сопротивления. В итоге установлено положительное влияние 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты на изменение изучаемых показателей.

В четвертой главе экспериментальных исследований представлена оценка влияния соединения-лидера на антитромботическую функцию сосудистого эндотелия у крыс, включающая определение параметров тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, а также активности противосвертывающих систем. В результате диссертантом было установлено положительное влияние соединения-лидера на состояние антитромбогенного потенциала эндотелия сосудов в условиях цереброваскулярной патологии.

Пятая глава собственных исследований посвящена изучению влияния соединения-лидера на противовоспалительную функцию эндотелия у крыс оценки содержания лейкоцитов и концентрации С-реактивного белка.

В шестой главе собственных исследований изучаются потенциально возможные механизмы реализации эндотелиопротекторного эффекта 4-гидрокси-3,5-дитертбутил коричной кислоты. В данной главе оценены прямые и непрямые антиоксидантные свойства соединения-лидера, его влияние на функцию NO-синтазной системы, ряд eNOS регуляторных ферментов, а также изучена потенциальная церебропротекторная активность соединения лидера.

В заключении автор обобщает полученные данные, соотносит их с имеющимися литературными данными, формулирует выводы и рекомендации.

### ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ, из них 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 5 тезисов и статей в сборниках научно-практических работ.

### АВТОРЕФЕРАТ

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

### ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диссертация содержит 7 выводов и 2 пункта практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания работы. Степень обоснованности и достоверности полученных положений, выводов и заключений следует признать высокой, что обеспечивается объемом изученного материала и качеством его обработки.

### ЗАМЕЧАНИЯ И ВОПРОСЫ

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако в ходе прочтения интересной по сути диссертации Д.И. ПОЗДНЯКОВА возник ряд вопросов и уточнений.

1. Чем руководствовался автор при выборе референтных препаратов? Просьба дать развернутое объяснение, поскольку ни в тексте автореферата, ни в тексте диссертации подобного обоснования не приводится.

2. Исходя из полученных данных 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота оказывает активирующее влияние на eNOS, с чем может быть связан данный эффект?

3. С какой целью в работе определялась концентрация митохондриальной АТФ-синтетазы и цитохром С-оксидазы? Связано ли это с косвенными данными по возможной антигипоксической активности исследований соединений? Тогда почему именно этот показатель? Просьба уточнить.

4. В целом, диссертация производит благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению результатов работы. К замечаниям следует отнести некоторые опечатки по тексту, неудачные выражения, но это замечание повторяется из одной диссертационной работы к другой на протяжении многих десятилетий.

Указанные выше вопросы не затрагивают существа работы, а носят дискуссионный характер.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа ПОЗДНЯКОВА Дмитрия Игоревича на тему: «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга», выполненная под руководством доктора медицинских наук Андрея Владиславовича Воронкова и представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельной законченной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи в области фармакологии противоишемических средств, а именно, выявлению и изучению активных эндотелиопротекторов среди производных коричной кислоты, что имеет большое значение для экспериментальной и клинической фармакологии. Оценивая работу в целом, важно отметить, что ее актуальность, научная новизна, объем, глубина проведенных исследований, современное методическое обеспечение работы, эффективное использование статистических методов анализа, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах, их научная трактовка, позволяют заключить, что научная работа Д.И. ПОЗДНЯКОВА отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ,

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (редакция от 21.04.2016 г. №335), а её автор ПОЗДНЯКОВ Дмитрий Игоревич заслуживает присуждения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» 05 февраля 2018 года, протокол № 2/2018.

Заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Институт экспериментальной медицины»  
доктор медицинских наук профессор

П.Д. Шабанов

Шабанов Петр Дмитриевич  
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.  
Тел: +7(812)234-5651; +7(921)900-1951; e-mail: pdshabanov@mail.ru  
<http://iemspb.ru>

Подпись *Шабанов П.Д.*  
Удостоверяется  
Нач.отд.кадров ФГБНУ «ИЭМ»



*С.А. Ковалева*



В диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Позднякова Дмитрия 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

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»
Сокращенное наименование организации	ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»
Адрес организации	197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12
Контактный телефон (с кодом города)	8-(812)-234-68-68
Адрес электронной почты	iem@iemgms.ru
Ведомственная подчиненность	Федеральное агентство научных организаций
Сведения о руководителе ведущей организации	Суворов Александр Николаевич – директор, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор. Контактная информация: Тел: 8-(812)-234-68-68; Факс:8-(812)-234-94-89; e-mail: iem@iemgms.ru
Сведения о заместителе руководителя ведущей организации по научной работе	Дмитриев Александр Валентинович – д.б.н., профессор РАН. Контактная информация: Тел: 8-(812)-234-68-57; e-mail: dmitriev10@yandex.ru
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Шабанов Петр Дмитриевич – заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, д.м.н., профессор. Контактная информация: Тел: 8-(812)-234-99-37; e-mail: rdshabanov@mail.ru
Основные работы (за последние 5 лет)	1. Хныченко Л.К., Яковлева Е.Е., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Влияние производного флуоренкарбоновой кислоты на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга при моделировании депрессивно-подобного состояния у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 5. С. 587-590. 2. Тиханов В.И., Шабанов П.Д. Фармакологический анализ изменений содержания диеновой конъюгации, метиловых эфиров жирных кислот фракций липидов печени холинотропными средствами на фоне переохлаждения крыс // Обз. по клин. фармакол. и лек.

- терапии. 2017. Т.15, №1. С.33-40. doi: 10.17816/RCF15133-40
3. Зарубина И.В., Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Нейропротекторные эффекты кортексина и ишемическое прекондиционирование // Педиатр. 2015. Т.6, №3. С.56-61.
  4. Воробьева В.В., Шабанов П.Д., Прошин С.Н. Коррекция митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов кролика с помощью субстратных антигипоксантов // Педиатр. 2015. Т.6, №3. С.74-80.
  5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П.Боткина о «превзойственности» до феномена прекондиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекондиционирования // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2016. Т.14, №1. С.4-28. Doi: 10.17816/RCF1414-28
  6. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Тканеспецифические особенности вибрационно-опосредованной гипоксии сердца, печени и почки кролика // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2016. Т.14, №1. С.46-62. Doi: 10.17816/RCF14146-62
  7. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Алексеева О.С., Шайдаков Е.В. Фактор виллебранда эндотелиоцитов кровеносных сосудов и его использование в иммуноморфологических исследованиях // Медицинский академический журнал. 2017.-Т.-17.- № 1.-С. 34-40.
  8. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине // Медицинский академический журнал. 2017. Т. 17, № 1. С. 7-23.
  9. Киселева Е.П., Крылов А.В., Лямина И.В., Кудрявцев И.В., Людыно В.И. Роль ростового фактора сосудистого эндотелия (VEGF) в тимусе мышей в норме и при опухолевом росте // Биохимия. 2016. Т. 81, № 5. С. 655-667.
  10. Шайдаков Е.В., Евлахов В.И. Роль эндотелия в патогенезе хронической постэмболической лёгочной гипертензии // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т. 22, № 1. С. 22-27.

Заместитель директора по научной работе  
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»  
доктор биологических наук профессор РАН



А.В. Дмитриев