



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 МАМЛЕЕВА Андрея Викторовича «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопирамидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов», 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

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной преждевременной смертности и снижения качества жизни населения. По современным представлениям, развитие сосудистых заболеваний во многом связано с эндотелиальной дисфункцией, которая является неблагоприятным признаком особенно в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Следовательно, как сам эндотелий, а точнее, все что связано с его дисфункцией, можно рассматривать как потенциальную мишень для фармакологического воздействия. Так как в регуляции функций эндотелия участвует, в основном, эндогенный оксид азота, вырабатываемый эндотелиальной системой синтеза оксида азота – *NO*-синтазой, активность которой зависит от уровня эстрогеновых половых гормонов, то недостаточность половых гормонов может приводить к эндотелиальной дисфункции и развитию сердечно-сосудистых патологий. В связи с этим становится актуальным вопрос поиска веществ для нормализации нарушенных

функций эндотелия в условиях недостаточности половых гормонов, причем, препаратов с доказанным эндотелиопротекторным эффектом, применяемых в клинической практике, практически нет. В процессе целенаправленного поиска веществ, обладающих эндотелиопротекторными свойствами, необходимо отметить одну из наиболее потенциальных мишеней для терапевтического воздействия протеинкиназу *C*, повышенная активность которой наблюдается при многих патологических состояниях, в том числе при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Таким образом, диссертационная работа А.В. МАМЛЕЕВА на тему: «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» посвящена актуальной проблеме – поиску эндотелиопротекторных средств с потенциально новым возможным механизмом действия, способных сохранить эндотелиальную функцию в условиях недостаточности половых гормонов.

ОБОСНОВАННОСТЬ ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целью исследования диссертанта было изучение эндотелиопротекторных свойств 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина и выявление возможных механизмов их реализации при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов. На основании цели сформулировано 5 задач, которые касаются изучения вазодилатирующих свойств эндотелия при недостаточности половых гормонов, 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 А.В. МАМЛЕЕВА 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 529 крысах самках линии Вистар, часть из которых подвергалась удалению гонад, 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, диссидентом проведено скрининговое исследование, в котором из ряда 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина выявлено соединение с наиболее выраженным эндотелиотропным действием – PMS4OH. Для данного соединения установлена способность сохранять (поддерживать) вазодилатирующую, антитромботическую, противовоспалительную и антипролиферативную функции эндотелия, структурное состояние клеток эндотелия и головного мозга крыс при экспериментальной патологии у крыс в условиях недостатка половых гормонов. В качестве основного механизма действия PMS4OH автор рассматривает способность соединения поддерживать функции протеинкиназы С. Для уточнения разных вариантов механизма действия применен фармакологический анализ с использованием эндотелиоспецифичных анализаторов (L-NAME и ацетилхолина). Проведенная работа свидетельствует, что изученное соединение как эндотелиопротекторное средство PMS4OH не только не уступает препаратам сравнения (в частности сулодексиду), 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 2-стирилзамещенного производного 4-оксопиримидина PMS4OH 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 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиrimидина позволяют более целенаправленно проводить поиск по данному виду активности среди производных 4-оксопиrimидина.

Результаты исследования А.В. МАМЛЕЕВА 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 А.В. МАМЛЕЕВА 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 139 страницах машинописи, иллюстрирован достаточным количеством графического и табличного материала, включающего 19 рисунков и 19 таблиц. Библиографический список представлен 182 источниками из них 39 отечественных и 143 зарубежных автора, публикации в основном охватывают период последнего десятилетия.

Обзор литературы (глава 1) представлен на 23 страницах и в полной мере описывает роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сосудистых нарушений головного мозга. Автором проведен глубокий анализ литературных данных по вопросам изменения эндотелиальной дисфункции при недостаточности половых гормонов. Показана взаимосвязь эндотелиальной дисфункции, гормональной недостаточности и активности протеинкиназы С и

различных ее изоферментов в нарушенных функциях эндотелия и тканей головного мозга.

В главе 2 «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. Использованные в ходе выполнения диссертационного исследования методы, несомненно, заслуживают высокой оценки.

В главе 3 «Оценка изменений вазодилатирующей функции эндотелия и артериального давления на фоне недостаточности половых гормонов при введении эндотелиоспецифичных анализаторов» показаны разные варианты сосудистого ответа у крыс по направленности изменений скорости кровотока и АД при введении фармакологических анализаторов – ацетилхолина и L-NAME.

По результатам комплексных исследований, отраженных в главе 4 «Фармакологический скрининг новых соединений 2-стирилпроизводных пиrimидин-4(1H)-она», было выбрано соединение – лидер – PMS4OH.

Глава 5 «Изучение влияния нового 2-стирилпроизводного пиrimидин-4(1H)-она PMS4OH на вазодилатирующую функцию эндотелия в разные периоды развития экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» демонстрирует динамическое изменение скорости кровотока при курсовом применении PMS4OH у животных с эндотелиальной дисфункцией, вызванной недостаточностью половых гормонов.

В главе 6 «Изучение влияния соединения-лидера, являющегося 2-стирилпроизводным пиrimидин-4(1H)-она, на антитромботическую функцию эндотелия при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» оценивали влияние соединения-лидера на показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и выявили снижение тромбогенного потенциала у животных с эндотелиальной дисфункцией, вызванной недостаточностью половых гормонов.

Глава 7 «Изучение влияния PMS4OH на противовоспалительную и антипролиферативную функции эндотелия и морфологическое изучение ткани мозга крыс при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» демонстрирует снижение интенсивности воспалительных и пролиферативных процессов на фоне экспериментальной терапии с помощью соединения-лидера по уровню С-реактивного белка и данным морфометрии.

В главе 8 «Определение механизма эндотелиопротекторного действия соединения PMS4OH при экспериментальной НПГ» с помощью современных методов анализа предполагается возможная фармакодинамика

эндотелиопротекторного действия соединения-лидера у животных с недостаточностью половых гормонов.

В главе 9 «Обсуждение результатов» отражены объяснения и возможные механизмы проявление тех или иных феноменов с помощью современных данных других авторов по изучаемой проблеме.

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

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 4 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 6 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 А.В. МАМЛЕЕВА возник ряд вопросов и уточнений.

1. На чем основан выбор препарата сравнения (сулодексида), и почему не использовались препараты сравнения, обладающие ингибирующим влиянием на активность протеинкиназы C?
2. Как полагает автор, с чем связано различное влияние препарата сравнения и соединения-лидера PMS4OH на показатели скорости кровотока: на исходную и стимулированную скорости?
3. С чем автор связывает основные эффекты, возникающие при использовании исследованного вещества PMS4OH? Какой механизм автор

рассматривает как основной и какие как вспомогательные? Просьба дать более обстоятельное объяснение.

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, крайнее изобилие (!) сокращений, которые затрудняют восприятие текста и его понимание.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа МАМЛЕЕВА Андрея Викторовича на тему: «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов», 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 4-оксопиримидина, 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 А.В. МАМЛЕЕВА 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 МАМЛЕЕВ Андрей Викторович 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>



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 Мамлеева Андрея Викторовича «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопирамидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» 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@iemrams.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@iemrams.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: pdshabanov@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 содержаниеmonoаминов 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 диленовой конъюгации, метиловых эфиров жирных кислот фракций липидов печени холинотропными средствами на фоне перехлаждения 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 корtekсина 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 «предвоздействии» 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-апосредованной 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 иммунноморфологических 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., Людино 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 легочной 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

