

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Мамлеева Андрея Викторовича «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов», 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

Эндотелиальная дисфункция на сегодняшний день является важным патогенетическим звеном в развитии как сердечно-сосудистых заболеваний, так и аутоиммунных и эндокринных осложнений. В регуляции специфических эндотелиальных функций значительная роль принадлежит эстрогенным гормонам, влияющих как на эндотелиальную NO-синтазу, так и на содержание эндотелиоспецифических веществ. Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции в условиях недостаточности эстрогеновых гормонов (НПГ) и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой актуальную проблему современной медицины. Поэтому необходим поиск новых терапевтических мишеней с целью сохранения функциональной активности эндотелия и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений в условиях НПГ. Одной из наиболее перспективных мишеней может быть протеинкиназа С (ПКС), которая может нарушать основные функции эндотелия в условиях НПГ.

Поэтому актуальность работы А.В.Мамлеева «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов», посвященной поиску потенциальных эндотелиопротекторов не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Автором выявлены различные варианты изменений вазодилатирующей функции эндотелия под влиянием эндотелиоспецифичных модификаторов с неодинаковой направленностью сосудистого ответа.

Обнаружена эндотелиотропная активность среди 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина с помощью комплекса современных методических приемов.

Продемонстрировано положительное влияние 2-стирилзамещенного производного 4-оксопиримидина PMS4OH на основные функции эндотелия: вазодилатирующую, антитромботическую, противовоспалительную и антипролиферативную, на структурное состояние эндотелия и клеток головного мозга крысы при экспериментальной НПГ.

В диссертации выявлены потенциальные механизмы реализации эндотелиопротекторного действия 2-стирилзамещенного производного 4-оксопиримидина PMS4OH, включающие в себя изменения активности ПКС, эндотелиальной NO-синтазы на фоне экспериментальной НПГ.

Научно – практическая значимость результатов исследования

Полученные данные об эндотелиопротекторных свойствах PMS4OH позволяют рекомендовать для его дальнейшего изучения с целью получения на его основе средств для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с недостаточностью половых гормонов.

Методики для проведения молекулярного прогноза, подтвержденные фармакологическими подходами, можно использовать для целенаправленного поиска новых веществ.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Достаточный объем выполненных исследований, использование высокотехнологичного оборудования, применение валидированных методов анализа и адекватная статистическая обработка данных подтверждают

достоверность результатов, выводов и рекомендаций, полученных А.В. Мамлеевым в результате выполнения диссертационной работы.

Общая оценка содержания и оформления работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 6 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка используемой литературы, включающего 182 источников, из них 39 отечественных и 143 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит таблиц –19, рисунков –19.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования и степень разработанности темы, формулирует цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и научно-практическая ценность работы, степень достоверности результатов. 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 взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и активности ПКС при НПГ. Автором приводятся данные о возможных механизмах фармакологической коррекции 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 этом разделе.

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 анализаторов: AX, L-NAME.

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

В главе 5 «Изучение влияния нового 2-стирилпроизводного пиримидин-4(1H)-она PMS4OH на вазодилатирующую функцию эндотелия в разные периоды развития экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» показано изменение кровотока в разные этапы развития ЭД при курсовом применении PMS4OH у животных с НПП, которое показало улучшение реакции на АХ, L-NAME, L-аргинин при курсовом применении исследуемого вещества и превышало сулодексид по влиянию на АХ-индуцированную скорость кровотока.

Главе 6 работы АВ. Мамлеева «Изучение влияния соединения-лидера, являющегося 2-стирилпроизводным пиримидин-4(1H)-она, на антитромботическую функцию эндотелия при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» отражена оценка влияния соединения-лидера на показатели гемостаза и тромбогенного потенциала у животных с ЭД, вызванной НПП и под влиянием исследуемого вещества.

Глава 7 «Изучение влияния PMS4OH на противовоспалительную и антипролиферативную функции эндотелия и морфологическое изучение ткани мозга крыс при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» свидетельствует о снижении интенсивности воспалительных и пролиферативных процессов на фоне экспериментальной терапии с помощью соединения PMS4OH.

В главе 8 «Определение механизма эндотелиопротекторного действия соединения PMS4OH при экспериментальной НПП» с помощью современных методов анализа предлагается возможный механизм эндотелиопротекторного действия соединения-лидера у животных с НПП.

В главе 9 «Обсуждение результатов» отражена взаимосвязь и возможные объяснения экспериментальных результатов в сопоставлении с данными полученными другими авторами.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе у меня нет. При ознакомлении с диссертацией у меня возникли следующие вопросы.

1. Чем Вы можете объяснить различное влияние на антитромботическую функцию препарата сравнения и исследуемого вещества?

2. Какой из механизмов эндотелиопротекторного действия PMS4OH Вы считаете ведущим?

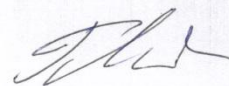
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Андрея Викторовича Мамлеева на тему: «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по фармакологической коррекции эндотелия при недостаточности половых гормонов, имеющее существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует 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 наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология,

а Андрей Викторович Мамлеев заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент
Заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ



Рубен Симонович Мирзоян

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
к.б.н.



В.А. Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8
тел. (495) 601-21-57, (499)-151-18-81
Адрес электронной почты:
cerebropharm@mail.ru,
zakusovpharm@mail.ru

06 февраля 2018г.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ МИРЗОЯНЕ Р.С.

по диссертации Мамлеева Андрея Викторовича «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных 4-оксопиримидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов», 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)
Мирзоян Рубен Симонович		Федеральное государственное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова. г. Москва, лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств	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. Особенности цереброваскулярного эффекта глутаминовой кислоты // Т.С.Ганьшина, Е.В.Курза, И.Н.Курдюмов, Д.В.Масленников, Р.С.Мирзоян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016, Т.79, № 3, С.9-12. 2. Изучение антиагрегационного и противоишемического действия мемантина и 5-гидроксиадамantan-2-она у пациентов с цереброваскулярной патологией и в эксперименте // М.М.Танашян, А.А.Шабалина, Е.В.Гнедовская, Т.С.Ганьшина, Е.В.Курза, Д.В.Масленников,

