

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по науке ФГАОУ  
ВО «Белгородский государственный  
национальный исследовательский университет»  
доктор технических наук, профессор

Константинов Игорь Сергеевич

2019 г.

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») на диссертационную работу Шабановой Натальи Борисовны «Церебропротекторное действие производных пиримидин-4(1H)-она при 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 сосудистая патология центральной нервной системы остается одной из лидирующих среди причин смертности и инвалидизации населения, причем подавляющее большинство пациентов, подвергшихся цереброваскулярной патологии, являются лицами трудоспособного возраста, что, несомненно, делает данные состояния огромной медико-социальной проблемой современного общества. Несмотря на значительные успехи в выяснении патофизиологических механизмов ишемического поражения мозга на молекулярном и клеточном уровнях, данное состояние все также трудно поддается лечению, ввиду очень малого терапевтического окна ( $\leq 6$  часов от момента инициации инсульта). Поэтому рациональным принципом фармакотерапии инсульта считается прямое воздействие на элементы «ишемического каскада», что в конечном итоге способно снизить нейрональную гибель, а следовательно, увеличить шансы на благоприятный исход заболевания. В связи с этим актуальной задачей медицинской химии и фармакологии можно по праву считать целенаправленный поиск соединений, обладающих церебропротекторной

активностью. Таким образом, диссертационное исследование Н.Б. Шабановой на тему: «Церебропротекторное действие производных пиримидин-4(1H)-она при ишемии головного мозга» посвящена актуальной проблематике – поиску церебропротекторных средств, обладающих поливалентным механизмом действия в условиях цереброваскулярной патологии.

### **Научная новизна полученных результатов**

В своей работе Шабанова Н.Б. провела скрининговое исследование, где из 10 соединений класса производных пиримидина определено соединение с наиболее выраженным церебротропным действием – под шифром PIR-9.

Впервые для данного соединения установлена способность уменьшать неврологические и поведенческие нарушения, а также корректировать изменения энергообмена в условиях ишемии головного мозга. Для вещества PIR-9 установлена зависимость «доза-эффект», определена эффективная доза равная 50 мг/кг.

Для соединения PIR-9 впервые установлено положительное влияние на возникший сенсомоторный дефицит, изменения биоэлектрической активности, степень отека и зону некроза при фокальной церебральной ишемии крыс.

Впервые оценены эндотелиопротекторные свойства соединения PIR-9, посредством влияния на антитромботическую и вазодилатирующую функции эндотелия сосудов при фокальной ишемии головного мозга.

Для соединения PIR-9 впервые оценены антирадикальные свойства, выявлена способность снижать интенсивность процессов перекисного окисления липидов.

В ходе выполнения диссертационного исследования впервые установлено, что применение соединения PIR-9 способствовало восстановлению лактат/пируватного равновесия, уменьшению концентрации ионов кальция внутри клетки, коррекции проапоптотических маркеров и увеличению концентрации переносчика глюкозы.

В результате проведенного исследования впервые получены экспериментальные данные, согласно которым производное пиримидина PIR-9 способно оказывать церебротропные свойства в условиях недостаточности мозгового кровообращения. Проведенная работа свидетельствует, что изученное соединение как церебропротекторное средство не только не уступает препаратам сравнения, но и в ряде случаев превосходит их.

### **Научно – практическая значимость результатов исследования**

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования данные представляют несомненный научно-практический интерес. Установленные церебропротекторные свойства производного пиримидина PIR-9 делают данное соединение перспективным объектом для дальнейшего изучения и внедрения в практическую деятельность.

Исследование, проведенное в рамках диссертационной работы, представляет несомненный интерес для химиков-синтетиков, так как полученные экспериментальные данные об церебропротекторных свойствах соединения PIR-9 позволяют более целенаправленно проводить поиск по данному виду активности среди производных пиримидин-4(1H)-она.

Полученные в работе данные используются в учебном процессе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационное исследование Шабановой Н.Б. 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.

### **Общая структура и оформление диссертации**

Диссертационная работа Шабановой Н.Б. оформлена в классическом стиле и соответствует существующим требованиям. Диссертация состоит из введения, материалов и методов исследования, 4 глав экспериментальных исследований, обсуждения результатов, общих выводов, библиографического списка и изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована достаточным количеством графического и табличного материала, включающего 36 рисунков и 16 таблиц. Библиографический список представлен 287 источниками из них 101 отечественный и 186 зарубежных автора.

Обзор литературы в полной мере описывает роль цереброваскулярной патологии в современном мире. Автором проведен глубокий анализ литературных данных по вопросам распространенности и этиопатогенеза ишемического инсульта. Приведены данные лекарственных препаратов, обладающих церебропротекторной активностью, а также целесообразность изучения производных пириимидина в качестве потенциальных противоишемических средств при нарушениях мозгового кровообращения.

В главе «Материалы и методы исследования» дано описание методических подходов к моделированию ишемии головного мозга, оценке церебропротекторных свойств, вазодилатирующей, антитромботической функций эндотелия сосудов, прямой и непрямой антиоксидантной активности. 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 10 изучаемых соединений по результатам оценки поведенческой активности и метаболических изменений было выбрано соединение-лидер под лабораторным шифром PIR-9. А также представлены данные, отражающие зависимость «доза-эффект» для соединения – лидера, где изучено влияние 3-х доз вещества PIR-9 (25 мг/кг,

50 мг/кг и 100 мг/кг). Проведенное исследование показало, что наиболее выраженный эффект соединения-лидера оказывает в дозе 50 мг/кг.

Во второй главе собственных исследований отражено влияние соединения-лидера на сенсомоторные и биоэлектрические изменения, размер отека, зоны некроза и патоморфоз ткани головного мозга. В итоге установлено положительное влияние производного пиримидина PIR-9 на изменение изучаемых показателей.

В третьей главе экспериментальных исследований представлена оценка влияния соединения – лидера на антитромботическую и вазодилатирующую функции сосудистого эндотелия у крыс, включающая определение параметров тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, активности противосвертывающих систем, а также на изменение тонуса сосудов при введении эндотелийспецифических анализаторов. В результате диссертантом было установлено положительное влияние соединения-лидера на состояние антитромбогенного потенциала и вазодилатирующую эндотелия сосудов в условиях цереброваскулярной патологии.

Четвертая глава собственных исследований посвящена изучению потенциально возможных механизмов действия соединения – лидера. В данной главе оценены прямые и непрямые антиоксидантные свойства вещества PIR-9, его влияние на соотношение лактат/пируват, содержание внутриклеточного кальция и специфических маркеров апоптоза.

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

Основные положения диссертационного исследования отражены в 13 публикациях по теме диссертации, из них 5 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 статья индексируемая в базе данных Web of Science, 1 статья принята к печати (журнал, индексируемый в базе данных Scopus).

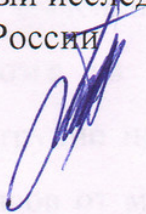
В ходе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы, не снижающие научно-практическую ценность проведенного исследования:

1. Почему вы считаете, что достоверно определили содержание именно внутриклеточного кальция?
2. С какой целью в работе проводили изучение ЭЭГ?

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шабановой Натальи Борисовны на тему: «Церебропротекторное действие производных пиримидин-4(1H)-она при ишемии головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Директор НИИ фармакологии живых систем  
НИУ «БелГУ», заведующий кафедрой фармакологии  
и клинической фармакологии Федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Белгородский  
государственный национальный исследовательский  
университет», Минобрнауки России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

  
Покровский Михаил Владимирович

308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85  
Тел: +7-(4722)-30-12-11; e-mail: [Info@bsu.edu.ru](mailto:Info@bsu.edu.ru)  
<https://www.bsu.edu.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 Шабановой Натальи Борисовны «Церебропротекторное действие производных пиримидин-4(1H)-она при ишемии головного мозга»

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук  
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ»
Сокращенное наименование организации	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ»
Адрес организации	308015, Российская федерация, город Белгород, улица Победы, дом 85
Контактный телефон (с кодом города)	8-(4722)-30-12-11
Адрес электронной почты	Info@bsu.edu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство образования и науки Российской Федерации (Минобрнауки России)
Сведения о руководителе ведущей организации	Полухин Олег Николаевич - ректор, доктор политических наук, профессор Контактная информация: Тел: 8-(4722)-30-12-11 Факс:8-(4722)-30-12-13 e-mail: Rector@bsu.edu.ru
Сведения о заместителе руководителя ведущей организации по научной работе	Константинов Игорь Сергеевич – проректор по научной и инновационной деятельности, доктор технических наук, профессор

	<p>Контактная информация:  Тел: 8-(4722)-30-12-11  e-mail: ViceRectorScience@bsu.edu.ru</p>
<p>Сведения о составителе отзыва из ведущей организации</p>	<p>Покровский Михаил Владимирович - заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института, директор Научно-исследовательского института фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», доктор медицинских наук, профессор</p> <p>Контактная информация:  Тел: 8-(4722)-30-18-59  e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru</p>
<p>Основные работы (за последние 5 лет)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пересыпкина А. А., Покровский, М. В., Должиков, А. А., Левкова, Е. А., Победа, А. С. Коррекция экспериментальной ишемической нейропатии зрительного нерва агонистом имидазолиновых рецепторов типов I и II. //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. –Т. 1. -№ 4. – С.</li> <li>2. Shakhno E.A., Savitskaya T.A., Grinshpan D.D., Pokrovskaya T.G., Yakushev V.I., Pokrovskii M.V. L-Arginine–Cellulose-Acetate-Sulfate Complex and its Influence on Endothelial Dysfunction in Rats //Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2018. – Vol. 51. – №. 11. – P. 970-974.</li> <li>3. Soldatov V.O., Malorodova T.N., Pokrovskaya T.G., Pokrovskii M.V., Kulchenkova T.I., Ksenofontov A.O., Filippova O.V. Ultrasonic dopplerography for the evaluation of endothelial function in the conduct of pharmacological vascular samples in an experiment //International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Т. 9. – №. 3. – С. 735-740.</li> <li>4. Ким Г.А., Ганьшина Т.С., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И., Курза Е.В., Масленников Д.В., Покровский М.В., Мирзоян Р.С. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторные механизмы противоишемического</li> </ol>



цереброваскулярного эффекта S-амлодипина никотината //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80. – №. 5. – С. 7-10.

5. Покровский М.В., Корокин М.В., Кудрявцев К.В., Покровская Т.Г., Гудырев О.С., Гуреев 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.

Проректор по науке ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

профессор

«» \_\_\_\_\_ г.

308015, г.Белгород, ул. Победы, 85

Тел: 8-(4722)-30-13-73

e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru.

Константинов Игорь Сергеевич

