

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности работоспособного населения, несмотря на внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения. В настоящее время в России свыше 450 тыс. человек ежегодно переносят мозговой инсульт. К концу года с момента заболевания умирает более 200 тыс. человек. При этом важно отметить такую негативную тенденцию, как постепенное «омоложение» больных. Как в остром, так и в отдаленном периоде у больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения, имеют место множественные нарушения, ограничивающие их жизнедеятельность и снижающие качество жизни. Спектр лекарственных средств, применяемых при нарушениях церебральной гемодинамики, достаточно обширен, но зачастую эффективность их использования остается неудовлетворительной. Учитывая, что ишемический инсульт является полиэтиологическим заболеванием со сложным патогенетическим каскадом, целенаправленный поиск веществ, обладающих церебротропными свойствами, с поливалентным механизмом терапевтического воздействия представляет большую научно-практическую значимость.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Шабановой Н.Б. представлено скрининговое исследование, где из 10 соединений, относящихся к классу производных пиримидина, определено соединение-лидер под шифром PIR-9, обладающее наиболее выраженным церебропротекторным действием. Для этого соединения соискателем изучена зависимость «доза-эффект» и проведено углубленное изучение церебропротекторной активности, включающее оценку влияния на неврологические и поведенческие нарушения, показатели биоэлектрического потенциала, степень отека и зону некроза головного мозга, а также гистоморфометрические изменения в условиях ишемии головного мозга у крыс. Шабановой Н.Б. проведено исследование эндотелиопротекторной активности соединения PIR-9, в котором впервые было оценено его влияние на антитромботическую и вазодилатирующую функции эндотелия сосудов в условиях фокальной ишемии головного мозга крысы. В работе оценены антирадикальные свойства соединения PIR-9, влияние данного соединения на интенсивность процессов ПОЛ, изменение лактат/пируватного коэффициента, содержания внутриклеточного кальция и специфических маркеров апоптоза.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования данные о положительном церебротропном влиянии соединения PIR-9, выявленная эндотелиотропная 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 Шабановой Н.Б. в ходе выполнения диссертационной работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 статья, индексируемая в базе данных Web of Science, 1 статья принята к печати (журнал, индексируемый в базе данных Scopus).

Общая оценка содержания и оформления работы

Диссертация Шабановой Н.Б. на тему «Церебропротекторное действие производных пиримидин-4(1H)-она при ишемии головного мозга» состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4-х глав экспериментальных исследований, обсуждения результатов, общих выводов, научно-практических рекомендаций, библиографического списка. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 36 рисунками. Библиографический список, включает 287 источников, из них 101 отечественный и 186 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. Приводятся сведения о современных подходах фармакологической коррекции цереброваскулярных нарушений, а также обоснование изучения производных пириимидин-4(1H)-она как потенциальных церебропротекторов

В главе 2 описаны материалы и методы, использованные автором при выполнении экспериментальной части диссертационного исследования. Дается аргументированное обоснование выбора препаратов сравнения в зависимости от изучаемого вида нейропротекторной активности. Описание структурировано, что позволяет легко ориентироваться в списке материалов и методов.

В главе 3 представлены данные фармакологического скрининга, в результате которого из 10 веществ выбрано одно соединение-лидер – производное пириимидина PIR-9, оказывающее в ряду исследуемых соединений наиболее благоприятное влияние на выживаемость, поведенческие и метаболические изменения в условиях церебральной ишемии у крыс. Далее приводятся результаты изучения зависимости «доза PIR-9 – эффект». Было установлено, что соединение PIR-9 оказало наиболее выраженное церебротропное влияние в дозе 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении.

В главе 4 проводится углубленное изучение церебропротекторной активности соединения-лидера – PIR-9 на сенсомоторные, биоэлектрические изменения, зону некроза и степень отека мозга, гистологические и морфометрические нарушения. Установлено, что внутрибрюшинное введение соединения-лидера в эффективной дозе способствует коррекции нарушений, возникающих в условиях фокальной ишемии головного мозга крыс.

В пятой главе проводится изучение эндотелиопротекторной активности PIR-9 на состояние вазодилатирующей и антитромботической функций эндотелия сосудов. Доказано, что введение соединения-лидера в эффективной дозе способствует уменьшению проявления явлений гиперагрегации и гиперкоагуляции, а также восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия сосудов.

В главе 6 автором проводится анализ возможных механизмов церебропротекторной активности производного пиримидина PIR-9. В первой части главы доказываются наличие у соединения-лидера антирадикальных и антиоксидантных свойств. Во второй части главы изучено влияние соединения PIR-9 на изменение лактат/пируватного соотношения и уровня кальция внутри клетки. Показано, что соединение-лидер способствовало снижению лактата и уменьшению лактат/пируватного коэффициента, ограничивало секвестрацию ионов кальция в клетки ишемизированной ткани мозга. В третьей части главы автор приводит сведения об изменении специфических маркеров апоптоза при ишемии головного мозга и доказывает антиапоптотическое действие соединения PIR-9.

В разделе «Заключение» автор обобщает все полученные результаты, подробно обсуждает их в контексте с имеющимися литературными данными, формулирует выводы и рекомендации по работе. Раздел завершается схемой, на которой представлены выявленные автором механизмы церебропротекторного действия PIR-9 на различные звенья патогенетического каскада при ишемии головного мозга.

Хочется особо отметить продуманность и многоплановость проведенных исследований по оценке церебропротекторных эффектов соединения PIR-9, включающих изучение биохимических, гистологических, морфометрических, биоэлектрических показателей, сенсомоторных, мнестических и когнитивных функций, а также использование адекватных статистических критериев. Диссертационная работа очень тщательно оформлена; обращают на себя внимание хорошая «читаемость» гистограмм и исчерпывающее содержание подрисуночных подписей.

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

Принципиальных замечаний по работе нет, однако имеются досадные опечатки, орфографические ошибки, незаконченные фразы (стр. 83, -й абзац). При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. На какие сутки после моделирования ишемии головного мозга проводилась оценка церебропротекторной эффективности препаратов и почему был выбран именно этот «возраст» инфаркта мозга?
2. Почему для оценки зоны некроза после окрашивания трифенилтетразолия хлоридом был выбран спектрофотометрический метод вместо более популярного – планиметрического? В чем его преимущества, если при таком подходе на результат будет влиять и размер зоны ишемической полутени, окрашивающейся в более светлый тон?
3. Насколько корректно при спектрофотометрическом определении размера некроза использовать в качестве раствора сравнения хлороформ, а не хлороформный экстракт интактного мозга крысы?
4. Как Вы объясните тот факт, что в сравнении с кавинтоном и циннаризином соединение PIR-9 оказывало максимальный эффект на размер зоны некроза и при этом не отличалось от них по влиянию на степень гидратации головного мозга?

Заданные вопросы являются следствием искреннего интереса к данной работе и имеют целью уточнить отдельные результаты представленного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование 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 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

заведующая кафедрой фармацевтической химии,
фармакогнозии и организации фармацевтического дела
факультета фундаментальной медицины,

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет

имени М.В. Ломоносова

д.ф.н., профессор



Е.И. Каленикова

Подпись профессора Е.И. Калениковой подтверждаю

Декан факультета фундаментальной медицины

МГУ имени М.В. Ломоносова

академик РАН



В.А. Ткачук

119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, дом 27, корп. 1

Тел: 8-(495) 932-99-11 Сайт: info.fbm.msu.ru

Адрес электронной почты: eikaleni@fbm.msu.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ КАЛЕНИКОВОЙ Е.И.

по диссертации Шабановой Натальи Борисовны «Церебропротекторное действие производных пириимидин-4(1H)-она при 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, 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)
Каленикова Елена Игоревна	1957 г., РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»	Доктор фармацевтических наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология; 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)	Профессор (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Убихинол и убихинон: противоишемическая эффективность при внутривенном введении у крыс //Технологии живых систем. – 2018. – Т. 15. – № 5. – С. 31-36. 2. Kozaeva, L.P., Gorodetskaya, E. A., Ruuge E.K., Kalenikova E.I., Medvedev O.S. Beneficial effect of coenzyme Q10 injection on nitric oxide-related dilation of the rat aorta //European journal of pharmacology. – 2017. – Vol. 794. – P. 15-19.

				фармацевтические науки	3. Белоусова М.А., Токарева, О. Г., Городецкая, Е.А., Каленикова, Е.И., Медведев, О.С. Нейропротективная эффективность внутривенного введения убихинона на модели необратимой ишемии головного мозга у крыс //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – №. 2. – С. 205-207.
--	--	--	--	------------------------	--

Официальный оппонент: заведующая кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела
факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный
Университет имени М.В. Ломоносова»
доктор фармацевтических наук, профессор

«11» апреля 2019 г.



Е.И. Каленикова

*Подпись Веры
Чашки секретари ФФММ
Тарасова ЕВ. Dr*



119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, дом 27, корп. 1

Тел: 8-(495) 932-99-11*

Адрес электронной почты:

eikaleni@fbm.msu.ru