

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

Цереброваскулярные нарушения занимают одно из ведущих мест в мировой статистике и Российской Федерации по заболеваемости, инвалидизации и смертности. По уровню летальности инсульт занимает второе место, среди неинфекционных патологий, а распространенность инсульта составляет 170 на 100 000 человек в год. Среди выживших после инсульта пациентов не менее 75% имеют стойкую инвалидность. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты инсульта у лиц трудоспособного возраста. Поэтому поиск эффективных препаратов для профилактики и лечения цереброваскулярных расстройств является в настоящее время одной из важных медико-социальных задач, при решении которой необходимо учитывать, гетерогенность и патогенетическую сложность ишемического инсульта.

Ранее проведенные исследования по изучению фармакологической активности производных пиримидина явились основанием для изучения новых соединений этого класса в качестве потенциальных церебропротекторов.

Научная новизна исследования

В диссертации Шабановой Н.Б. проведено скрининговое исследование с оценкой церебропротекторной активности 10 веществ из ряда производных

пиримидин-4(1H)-она, определено соединение-лидер под лабораторным шифром PIR-9.

Автором установлено, что соединение PIR-9 способно улучшать выживаемость, корректировать неврологические и поведенческие нарушения в условиях цереброваскулярной патологии у крыс, при этом на фоне введения данного соединения отмечено увеличение потребления энергетических субстратов и снижение количества продуктов анаэробного гликолиза.

С использованием современного оборудования и методов анализа для производного пиримидина PIR-9 установлено положительное влияние на возникший сенсомоторный дефицит, изменения ЭЭГ-потенциала, степень отека и зону некроза при фокальной церебральной ишемии крыс.

На фоне введения данного соединения у крыс отмечено снижение интенсивности ПОЛ, выражаемое в уменьшении концентрации диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов (в пересчете на малоновый диальдегид), снижение концентрации внутриклеточного кальция, а также восстановление лактат/пируватного равновесия.

Впервые оценено влияние соединения PIR-9 на некоторые параметры, характеризующие каскад апоптоза, а также перенос глюкозы при помощи переносчика глюкозы 1.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования результаты, свидетельствующие о церебропротекторном действии вещества PIR-9, делают данное соединение перспективным объектом для дальнейшего доклинического и клинического изучения с целью создания на его основе лекарственного средства для терапии ишемического инсульта. Полученные в работе результаты используются в учебном процессе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ, а также

при целенаправленном синтезе соединений, обладающих церебропротекторными свойствами.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Достоверность полученных данных, выводов и научно-практических рекомендаций в диссертации Шабановой Н.Б. подтверждается необходимым объемом исследований, применением верифицированных методов исследований, адекватных экспериментальных моделей, достаточным количеством лабораторных животных. Анализ результатов и их обобщение проведены с применением статистических методов, соответствующих характеру полученных данных и задачам диссертационной работы. Все выявленные закономерности, эффекты, обобщения и выводы подтверждены результатами статистического анализа.

Общая оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа Шабановой Н.Б. «Церебропротекторное действие производных пиримидин-4(1H)-она при ишемии головного мозга» изложена на 161 странице машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 35 рисунками. Работа построена по классическому принципу и оформлена в соответствии с существующими требованиями. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, общих выводов, научно-практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 287 источников, из них 101 отечественный и 186 зарубежных авторов.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, степень разработанности темы. Автором четко сформулированы цель и задачи диссертационной работы, определены научная новизна и методология исследования, реализация и научно-практическая ценность работы, степень достоверности данных, апробация результатов и личный вклад автора.

В обзоре литературы (глава 1) автором представлены данные, отражающие современное состояние изучаемой проблематики, дается подробный анализ актуальных литературных источников, касательно вопросов эпидемиологии и этиопатогенеза ишемического инсульта, патогенетические механизмы ишемического повреждения мозга и их фармакологическая коррекция. Описывается роль производных пиримидин-4(1H)-она как потенциальных церебропротекторов.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные автором при выполнении диссертационного исследования. Описание последних структурировано и состоит из подразделов, позволяющих легко ориентироваться в методах исследования. Использованные в диссертационной работе методы исследования заслуживают высокой оценки.

Третья глава представляет собой описание данных проведенного фармакологического скрининга, где посредством оценки влияния исследуемых соединений на выживаемость, неврологический дефицит, поведенческие нарушения и некоторые изменения энергообмена в условиях церебральной ишемии у крыс и из 10 объектов было определено соединение-лидер под шифром PIR-9. Проведено дозозависимое исследование церебропротекторного действия соединения PIR-9, по результатам которого для проведения дальнейших исследований была выбрана доза соединения PIR-9 50 мг/кг.

В четвертой главе собственных исследований отражены данные о влиянии соединения PIR-9 в эффективной дозе на сенсомоторный дефицит, биоэлектрическую активность, отек, зону некроза головного мозга, а также проведены гистоморфометрические исследования, по результатам чего был установлен эквивалентный фармакологический эффект изучаемого соединения и референтного препарата – циннаризин, при этом превосходя второй препарат сравнения – винпоцетин (кавинтон).

В пятой главе представлены результаты комплексной оценки влияния соединения PIR-9 на антитромботическую функцию эндотелия сосудов, где

показано положительное влияние данного соединения на тромбоцитарный и плазменный компоненты гемостаза, активность противосвертывающих систем.

В шестой главе автором приводятся результаты оценки потенциальных механизмов реализации церебропротекторной активности соединения PIR-9. В первой части главы изучены антирадикальные свойства соединения-лидера, а также установлена способность уменьшать интенсивность процессов ПОЛ. Во второй части главы отражены данные, позволяющие предполагать положительное влияние соединения PIR-9 на кальций-опосредованное повреждение в головном мозге крыс и метаболические нарушения. В третьей части главы изучены антиапоптотические свойства соединения PIR-9.

В заключении автором представлены обобщенные данные исследования. Приводится соответствие полученных результатов литературным данным, формулируются выводы и рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.

Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам работы. Объем проведенных исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной – весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы – аргументированными.

Работа написана хорошим научным языком, все сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке автора.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 статья, индексируемая в базе данных Web of Science.

Автореферат диссертации и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не умаляет общего положительного мнения о диссертации. В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему в качестве препарата контроля использовался холина альфосцерат, а не цитиколин, обладающий большей клинической эффективностью и доказательной базой у больных с ишемическим повреждением мозга?

2. Какова была методика имплантации энцефалографических (возможно, кортикографических?) электродов и из какого материала они изготавливались? В какие области головного мозга они имплантировались? Верифицировалась ли локализация имплантации электродов после выведения животных из эксперимента?

3. Какие возможные молекулярные механизмы действия, помимо антиоксидантного, могут предполагаться для изучаемого соединения PIR-9?

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, в ходе которой сформулированные теоретические положения, подкрепленные экспериментальными исследованиями, позволяют выделить перспективный объект для дальнейшего изучения и внедрения в практическую деятельность –

церебропротекторное средство из ряда производных пиримидин-4(1H)-она под лабораторным шифром PIR-9.

Актуальность темы, методический комплекс, новизна полученных данных и их научно-практическая ценность диссертационной работы Н.Б. Шабановой 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, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет» Минздрава России
д.м.н., профессор



С.В. Оковитый

15 апреля 2019 г.

Подпись руки Оковитый С.В.

удостоверяю 15.04.2019

Начальник отдела документации Павлюк И.В.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

197376, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
Тел (812)-499-39-00, факс: (812)-499-39-03. Адрес электронной почты:
sergey.okovity@pharminnotech.ru, www. pharm-spb.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Шабановой Натальи Борисовны «Церебропротекторное действие производных пиримидин-4(1H)-она при ишемии головного мозга» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 –фармакология, клиническая фармакология

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ведомственной принадлежности, города), должность	Учёная степень (с указанием шифра и названия специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы (за последние 5 лет)
Оковитый Сергей Владимирович	1968 г., РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии	Доктор медицинских наук (14.03.06 –фармакология, клиническая фармакология)	Профессор по кафедре фармакологии	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pharmacological screening of a new alpha-2 adrenergic receptor agonist, mafedine, in Zebrafish / Sysoev Y.I., Meshalkina D.A., Petrov D.V., Okovityi S.V., Musienko P.E., Kalueff A.V // Neuroscience Letters.- 2019.- №701, С.234-239. 2. Производные этаноламина как нейропротекторные средства / Сысоев Ю.И., Титович И.А., Оковитый С.В. и др. // Фармация.- 2019.- Т.68, №1.- С.48-55. 3. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы / Сысоев Ю.И., Оковитый С.В., Узугбунам Б. // Биомедицина.- 2018.- №2.- С.95-105. 4. Моделирование черепно-мозговых травм у лабораторных животных в нейрофармакологии / Сысоев Ю.И.,

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ведомственной принадлежности, города), должность	Учёная степень (с указанием шифра и названия специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы (за последние 5 лет)
						Оковитый С.В. // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук.- 2018.- №3.- С.66-73. 5. Влияние адrenomетрических и холонетрических средств на восстановление двигательных функций при поражении ЦНС / Сысоев Ю.И., Мусяенко П.Е., Оковитый С.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2017.- Т.80, №7.- С.37-44.

Официальный оппонент: заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

18 марта 2019 г.



(Handwritten signature in blue ink)

С.В. Оковитый

Подпись руки

(Handwritten signature in blue ink)

удостоверяю

(Handwritten date: 18.03.2019)

Начальник отдела документации

(Handwritten signature in blue ink) Паллок И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России