

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора Ворониной Татьяны Александровны на диссертацию Музыко Елены Андреевны на тему: «Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Музыко Елены Андреевны посвящено актуальной проблеме, а именно поиску средств и разработке способов коррекции отклонений, возникающих в постнатальном онтогенезе у потомства с осложненным преэклампсией внутриутробным периодом.

Недостаток питательных веществ и кислорода при преэклампсии, частота встречаемости которой составляет примерно 5% среди всех беременностей в мире, приводят к изменению формирования и функционирования органов плода, что ассоциируется с повышенным риском развития заболеваний нервной системы, сердца и сосудов, метаболических нарушений у ребенка в разные периоды жизни. Для терапии подобных постгипоксических осложнений не существует лекарственных средств с доказанной эффективностью. В этой связи интерес представляют производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), поскольку известно, что они обладают ноотропным, нейро-, кардио- и гравидопротекторным эффектами.

В связи с вышеизложенным, работа Музыко Е.А., направленная на исследование влияния производных ГАМК сукцикарда, салифена, фенибута и препарата сравнения пантогама на ближайшие и отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией является актуальной и имеет высокую значимость для экспериментальной и клинической фармакологии и терапевтической практики.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны. Автором впервые в рамках одного исследования были выявлены нарушения, возникающие у потомства в возрасте от 40 дней и до 27 месяцев жизни вследствие пренатального гипоксического повреждения, вызванного экспериментальной преэклампсией.

Автором впервые было изучено действие производных ГАМК – сукцикарда (композиция 4-фенилпирацетама и янтарной кислоты в соотношении 2:1), салифена (композиция фенибута и салициловой кислоты в соотношении 2:1), фенибута (гамма-амино-бета-фенилмасляная кислота)– на отклонения в психическом и физическом развитии, углеводном и липидном обменах, функционировании мочевыделительной функции почек, оксидантном и антиоксидантном статусе потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, разработано несколько стратегий фармакологической коррекции подобных нарушений. У животных, получавших исследуемые вещества в пубертатном периоде (с 40 по 70 день жизни) и в отдаленные периоды (с 24 по 25 месяц жизни), отмечаются более низкий по сравнению с группой негативного контроля уровень тревоги и депрессии, улучшение памяти, увеличение мышечной силы, выносливости и координации, нормализация показателей липидного и углеводного обменов, оксидантного и антиоксидантного статусов. Показано, что среди изученных производных ГАМК наибольшей эффективностью обладал сукцикард, он был сопоставим или превосходил препарат сравнения пантогам.

Научно-практическая значимость исследования

Научно-практическая ценность полученных результатов заключается в перспективности использования производных ГАМК для коррекции постгипоксических нарушений в ближайшие и отдаленные периоды жизни у потомства, рожденного матерями с преэклампсией. Созданы предпосылки для углубленного изучения сукцикарда с целью создания на его основе лекарства, предупреждающего развитие подобных отклонений у детей.

Методические подходы к поиску и доклиническому фармакологическому изучению веществ, которые корректируют последствия экспериментальной преэклампсии у потомства, используются в работе научной лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством Волгоградского государственного медицинского университета.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования

Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Музыко Е.А. не вызывают сомнений. Это подтверждается большим объемом экспериментальных данных, полученных с использованием современных методов и методических подходов,

высокотехнологичного оборудования, адекватной статистической обработкой результатов исследования.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 228 страницах машинописного текста и включает в себя введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, три главы результатов, заключение, выводы, научно-практические рекомендации и список литературы, который состоит из 289 источников – 71 отечественного и 218 зарубежных авторов. Диссертационная работа проиллюстрирована 49 таблицами и 42 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы с учетом современной степени ее разработанности. Четко сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. Описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, используемые методы исследования, личный вклад, представлены результаты апробации.

В обзоре литературы отражены возможные патогенетические механизмы развития преэклампсии, отклонения в развитии и функционировании нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, которые возникают на разных этапах жизни у детей, рожденных матерями с этим заболеванием. В последней части литературного обзора производные ГАМК рассматриваются как потенциальные лекарственные препараты для коррекции последствий у потомства с осложненной преэклампсией внутриутробным периодом.

Во II главе дано подробное описание материалов и методов исследования, которые были использованы для выполнения поставленных в диссертации задач. Адекватность методов исследования и статистической обработки не вызывают сомнений.

Далее следуют главы, включающие результаты собственных исследований.

В III главе автором проведен анализ параметров поведения, кратковременной памяти, мышечной силы, аэробно-анаэробной выносливости, координации, углеводного и липидного обменов, экскреторной функции почек у самцов и самок в возрасте 40 дней от крыс с экспериментальной преэклампсией. Были выявлены отклонения исследуемых показателей у животных группы негативного контроля относительно потомства здоровых крыс, и в последующем проведены ранняя и поздняя фармакологические коррекции производными ГАМК – сукцикардом, салифеноми фенибутом.

В IV главе отражены результаты терапии с 40 по 70 день жизни у потомства вплоть до 20-месячного возраста. Отмечается положительное влияние

исследуемых соединений на эмоциональное состояние, когнитивные функции, физическую работоспособность, активность ферментов антиоксидантной системы. В отношении показателей углеводного и липидного обменов наиболее эффективен был сукцикард – животные, получавшие данное вещество имели более низкий относительно потомства группы негативного контроля прирост уровня глюкозы при проведении Перорального глюкозотолерантного теста, уровень гликированного гемоглобина, общего холестерина и триглицеридов, более высокую концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности.

Глава V содержит результаты исследования влияния поздней (с 24 по 25 месяцев жизни) фармакологической коррекции сукцикардом, салифеном, фнибутом на параметры аналогичные рассматриваемым в IV главе. Полученные данные говорят о перспективности разработки на основе сукцикарда лекарственного средства для лечения постгипоксических нарушений у потомства от матерей с осложненной беременностью.

В заключении автором сопоставляются современные литературные данные и результаты собственных экспериментальных исследований, формулируются выводы и практические рекомендации по использованию результатов работы.

Автореферат отражает краткое содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 6 из которых индексируются в базе данных Scopus.

Среди отдельных недостатков можно отметить опечатки и громоздкость таблиц и выводов, которые, однако, не носят принципиального характера и не снижают ценность работы.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. В обзоре литературы Вы рассматриваете осложнения со стороны ГАМК-, холин- и дофминергической систем у детей, рожденных матерями с преэклампсией. Проводились ли или планируются исследования по изучению влияния исследуемых производных ГАМК на нейромедиаторные системы у потомства крыс с ЭП?
2. Чем обоснован выбор 30-дневного курса введения исследуемых производных ГАМК потомству крыс с ЭП?

3. Почему для оценки анксиолитического действия исследуемых веществ Вы использовали тесты «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт»?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не умаляют научно-практического значения диссертационной работы Музыка Е.А.

Заключение

Диссертация Музыка Елены Андреевны «Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), направленная на изучение средств и способов фармакологической коррекции отклонений у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, является самостоятельным законченным научным трудом - научно-квалификационной работой и имеет существенное значение для фармакологии, фундаментальной и практической медицины. По актуальности, научной новизне и научно-практической значимости работа соответствует требованиям Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», а его автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент: доктор медицинских наук
(шифр специальности: 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология), профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующая лабораторией психофармакологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»



Татьяна Александровна Воронина

«__18__»_марта_2021 г.

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Т.А. Ворониной «ЗАВЕРЯЮ»
ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»,
к.б.н.

В.А.Крайнева

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8
Телефон: +7 (499) 151 18 81; e-mail: zakusovpharm@mail.ru

Председателю диссертационного
совета Д 208.008.02
ВолгГМУ академику РАН, д.м.н.,
профессору Петрову В.И.

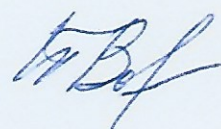
От д.м.н., профессора, ЗДН,
заведующей лаборатории ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени В.В.
Закусова» Ворониной Т.А.

Я, Воронина Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, ЗДН, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», даю свое письменное согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Музыко Елены Андреевны на тему: «Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Членом экспертного совета ВАК не являюсь.

О месте и дате защиты информирована.

Д.м.н., профессор



Т.А. Воронина

«18» 09 2021 г.

Подпись д.м.н., проф. Т.А. Ворониной удостоверяю.

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



В.А. Крайнева

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

**докторе медицинских наук, профессоре Татьяне Александровне Ворониной
по диссертационной работе Музыко Елены Андреевны «Влияние производных
ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза» на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)**

Ф.И.О.	Воронина Татьяна Александровна
Год рождения, гражданство	1938, РФ
Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва, заведующая лабораторией психофармакологии
Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Доктор медицинских наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)
Ученое звание (по специальности)	Профессор (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология)
Шифр специальности и отрасль науки	14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
Основные 5 работ по теме диссертации (за последние 5 лет)	1. Наркевич В.Б., Наплёкова П.Л., Никитин С.В., Кудрин В.С., Воронина Т.А. Анксиолитические и антидепрессивные свойства производных пиридо[1,2-а]пиримидина ПИОН-934 И ПИОН-935 в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. № 11. – С. 8-11. 2. Kudryashov N.V., Kalinina T.C., Shimshirt A.A., Volkova A.V., Narkevich V.B., Naplekova P.L., Kasabov K.A., Kudrin V.C., Voronina T.A., Fisenko V.P. The behavioral and neurochemical aspects of the interaction between antidepressants and unpredictable chronic mild stress // Acta Naturae (англоязычная версия). – 2020. – Т. 12. № 1 (44). – С. 63-72. 3. Кудряшов Н.В., Калинина Т.С., Шимширт А.А., Волкова А.В., Жмуренко Л.А., Воронина Т.А. Экспериментальная оценка анксиолитической активности производного пиразоло[с]пиридина ГИЖ-72 в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т.81. №1. – С. 3-8. 4. Воронина Т.А., Литвинова С.А. Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов пантогам и пантогам актив // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. № 8. – С. 132-139. 5. Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Процун Г.В. Влияние трифтазина на проявления расстройств аутистического спектра у крыс с фетальным вальпроатным синдромом // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 34-38.

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

В.А. Крайнева

« 18 » 01 2021г.