



РОССИЙСКАЯ  
ВОЕННО-  
МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА  
ФАРМАКОЛОГИИ



Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, д. 6  
E-mail: shabanov@mail.rcom.ru

Тел./факс: (812) 542-43-97

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора  
ШАБАНОВА Петра Дмитриевича  
на диссертацию МУЗЫКО Елены Андреевны «Влияние производных ГАМК на  
отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза»,  
представленную к публичной защите  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

## Актуальность проблемы

Рецензируемая работа посвящена изучению последствий феномена преэклампсии, видоспецифичной патологии беременности, проявляющейся признаками позднего токсикоза (после 20-й недели гестации) в форме повышения артериального давления, протеинурии и отеков. Преэклампсию рассматривают как дисрегуляционный процесс (конфликт) между организмом матери и ребенка. От того, как этот процесс протекает и завершится, во многом зависит судьба будущего новорожденного, его становление в постнатальном периоде, а также вероятность развития психических и соматических форм патологии в пубертатном периоде и у взрослого человека. Автор исходит из потенциальных возможностей воздействия фармакологическими препаратами протекторного типа на процессы развития организма преимущественно в пубертатный период, когда основные физиологические механизмы подростка уже сформированы, но требуют регуляторной настройки в форме адаптации к окружающей среде и социальной жизни. Именно этой проблеме и посвящено диссертационное исследование Е.А. МУЗЫКО, направленное на фармакологическую коррекцию потенциальных нарушений психической и физической активности в раннем постнатальном периоде, развивающихся как следствие преэклампсии, возникшей у матери при беременности. По своей сути работа представляет фундаментальный труд, направленный на ре-

шение важнейших практических медицинских задач. Она формулирует новый оригинальный подход к лечению подобных состояний, фактически обосновывает новую технологию лечения, разработанную и продуктивно примененную автором на практике.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, где традиционно уделяют много внимания изучению фундаментальных и прикладных аспектов биомедицинской науки, что лишний раз подтверждает востребованность научного изучения данной проблемы.

### **Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором**

Целью исследования диссертанта была оценка влияния ранней и поздней фармакологической коррекции производными ГАМК (сукцикардом, салифеном и фенибутом) на ближайшие и отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза у потомства крыс с экспериментальной презклампсией. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 7), касающиеся главным образом оценки эмоциональных реакций, когнитивных функций, физической работоспособности, обмена веществ (углеводного, жирового), оксидантного и антиоксидантного статуса половозрелого потомства крыс, рожденных от самок с презклампсией и леченных а поздний постнатальный период производными ГАМК. Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных фармакологических, физиологических, биохимических и токсикологических методов исследования. Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны цели и задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

В процессе исследований диссертантом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. Так, в работе обоснован выбор веществ, структурно относящихся к производным ГАМК, которые могут быть потенциально использованы для коррекции патологии развития в подростковом периоде. Это подтверждено исследованиями у 40-дневных крысят, рожденных самками с экспериментальной презклампсией, у которых наблюдали нарушения психического развития, физической работоспособности, выделительной функции почек, изменения показателей углеводного обмена. У таких животных назначение с 40 по 70 день жизни (соответствует периоду от начала до полного полового созревания) сукцикарда, салифена либо фенибута устраняло нарушение высших функций мозга (памяти), эмоциональной сферы (устранение тревожности), нормализовало физическую работоспособность, показатели углеводного и липидного обмена, экскреторную функцию почек, ограничивало оксидативные процессы при увеличении активности антиоксидантных ферментов у половозрелых самок и самцов в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев. Важно отметить, что поздняя фармакологическая коррекция исследуемыми производными ГАМК (с 24 по 25 месяц жизни животных, что соответствует их физической старости) также приводила к улучшению психоэмоционального статуса, когнитивных функций, показателей углеводного и липидного обменов потомства опытных групп.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

### **Обоснованность и достоверность результатов исследования**

Представленный большой объем экспериментальных данных (исследования выполнены с использованием 443 крыс, наблюдаемых в течение всей жизни – от беременности матерей, рождения потомства до времени их физического старения; фармакологический анализ предусматривал использование 4 производных ГАМК – сукцикарда, салифена, фенибута и пантогама в качестве препарата сравнения), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты

диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

### **Научная новизна**

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о действии ранней (с 40 по 70 день жизни) и поздней (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК сукцикардом, салифеном и фенибутом на последствия экспериментальной преэклампсии у потомства в разные периоды постнатального онтогенеза. Так, у крыс, которым вводили исследуемые вещества в пубертатном возрасте, отмечали улучшение эмоционального состояния, когнитивных функций, физической работоспособности, показателей углеводного и липидного обменов, экскреторной функции почек, состояния антиоксидантных систем непосредственно после курса назначения препаратов и в отдаленные периоды постнатального онтогенеза. Фармакологическая коррекция производными ГАМК потомства в периоде физического старения (с 24 по 25 месяц жизни у крыс) также способствовала уменьшению уровня тревожности, компульсивного и депрессивного поведения, улучшению когнитивных функций, показателей углеводного и липидного обменов. Автор также подчеркивает особенности действия оригинального отечественного препарата сукцикарда, который при внутрижелудочном введении пожилым крысам благоприятно влиял на их физическую работоспособность, ограничивал процессы перекисного окисления липидов и повышал активность антиоксидантных ферментов. Это позволяет рассматривать сукцикард как геропротективное средство.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области базисной и клинической фармакологии, педиатрии, психосоматической медицины, геронтологии и медицинской науки в целом.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость**

Теоретическое значение рецензируемой работы состоит в обосновании необходимости назначения превентивной терапии протекторными препара-

тами лиц в подростковом периоде, рожденных от матерей, перенесших поздний токсикоз беременности (преэклампсию). Полученные экспериментальные данные обосновывают рекомендации по практическому применению производных ГАМК (сукцикарда, салифена и фенибута) в качестве таких протекторных средств. Более того, в работе представлены данные об эффективности сукцикарда в качестве геропротекторного препарата. Подтверждение практической востребованности работы является их внедрение в практическую деятельность Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством Волгоградского государственного медицинского университета.

Полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для базисной и клинической фармакологии, педиатрии, неврологии и психиатрии, геронтологии и общей медицинской практики.

Результаты исследований Е.А. МУЗЫКО могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова МЗ РФ (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургской государственном медицинском педиатрическом университете, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Структура и оформление работы**

Работа изложена на 228 страницах машинописи, иллюстрирована 42 рисунками и 49 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает введение (С.5-13), обзор литературы (С.14-39), главу материалов и методов исследования (С.40-54), 3 главы результатов исследований с обсуждением полученных результатов (С.55-177), заключение, содержащее итоги выполненной работы и рекомендации и перспективы дальнейших исследований (С.178-186), выводы (С.187-188), научно-практические результаты (С.189-190), спи-

сок сокращений (С.191-192), список использованной литературы (С.193-228). Литературный указатель содержит 289 ссылок (71 отечественных и 218 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

### **Статистика**

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 16 работ, включая 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК (6 работ в журналах, входящих в международные базы цитирования), 8 работ в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

### **Автореферат**

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

### **Выводы и практические рекомендации**

Диссертация содержит 7 выводов и 2 пункта практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые замечания и следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Автор для своих исследований использует несколько производных ГАМК. Что касается фенибута и салифена, понятно, что это препараты, различающиеся только наличием в салифене ацетилсалициловой кислоты, поэтому их можно легко и обоснованно сравнивать по направленности действия и активности. Сукцикард, представляющий комбинацию 4-фенилпирацетама и янтарной кислоты, в данном исследовании не имеет прототипа сравнения, то есть 4-фенилпирацетама. Вопрос: Какова активность самого 4-фенилпирацетама (это фенотропил: N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, или нет?) в подобных тестах? Сопоставима ли она с эффектами сукцикарда? Что вносит сукцинат в действие сукцикарда? Может быть уместнее использовать в качестве препаратов сравнения 4-фенилпирацетам и фенибут, а не пантогам (ГАМК с пантотеновой кислотой)?

2. Традиционный вопрос касается выбора доз препаратов для исследования: сукцикард – 22 мг/кг, салифен – 7,5 мг/кг, фенибут – 25 мг/кг, почему именно эти дозы? Например, доза салифена разнится от дозы фенибута почти в 4 раза, они эквипотенциальны по активности? То же самое относительно сукцикарда. 4-Фенилпирацетам (если это фенотропил) приблизительно в 2 раза активнее пирацетама, последний используется у крыс в дозах не менее 200 мг/кг (в меньших дозах не работает), следовательно 4-фенилпирацетам – порядка 100 мг/кг (именно эти дозы рекомендуют разработчики), а сукцикард – 22 мг/кг. Почему? Это логически или эмпирически подобранные дозы? Просьба пояснить.

3. Автор выявил положительные эффекты производных ГАМК на психическую и эмоциональную сферу, работоспособность, обмен веществ крыс, если их вводили курсом в подростковый период (начиная с 40-го дня жизни у крысят) и в пожилом возрасте (24-25 месяцев жизни; старость у крыс описывают в 22-24 месяца, они живут в условиях вивария до 26-28 месяцев), в последнем случае речь идет о сукцикарде. Вопрос: нужно ли выделять именно подростковый период как наиболее чувствительный для развертывания действия изученных ноотропоподобных препаратов, если они действуют и в другие периоды, как действуют истинные ноотропы типа пирацетама? Если да, просьба обосновать рекомендации.

4. Замечание касается перегруженности работы информацией, она явно избыточна, в работе 42 рисунка и 49 таблиц, многие таблицы просто гигантские (например, табл. 7 автореферата), рисунки перенасыщены (см. рис. 3 и 11 автореферата), общий объем диссертации 228 страниц. Все это понятно, автор стремился показать работу во всей красе, но это затрудняет восприятие материала, весьма интересного и оригинального. Встречаются отдельные опечатки. Но это мы констатируем у многих диссертантов и во все времена. Также в виде замечания нужно указать, что в выводах и практических рекомендациях отсутствует упоминание препарата сравнения пантогама, хотя он использован во всех опытах. В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

### **Заключение**

Диссертация МУЗЫКО Елены Андреевны на тему: «Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза», выполненная под научным руководством доктора биологических наук профессора В.Н. Перфиловой и члена-корреспондента РАН профессора И.Н. Тюренкова и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является завершенной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области экспериментальной и клинической фармакологии, состоящей в обосновании применения производных ГАМК в подростковом периоде для снижения токсических последствий преэклампсии матерей, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии и медицинской науки в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (п.4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма»). Научная новизна и практическая значимость результатов исследо-

вания позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, МУЗЫКО Елена Андреевна, по своей эрудиции, компетенциям, авторитету, научному и практическому опыту достойна присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ  
Главный фармаколог Минобороны России  
доктор медицинских наук профессор

Петр Дмитриевич ШАБАНОВ  
тел. 8-921-900-1951, e-mail: [pdshabanov@mail.ru](mailto:pdshabanov@mail.ru)  
Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6

«10» марта 2021 года

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ



заместитель начальника отдела кадров  
Военно-медицинской академии

П. Миличенко

**СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ**

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.                                                          | Шабанов Петр Дмитриевич                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Год рождения,<br>гражданство                                    | 1955, РФ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Место основной<br>работы, должность                             | Федеральное государственное бюджетное военное<br>образовательное учреждение высшего образования «Военно-<br>медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства<br>обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, заведующий<br>кафедрой фармакологии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ученая степень                                                  | Доктор медицинских наук, 14.03.06 – фармакология, клиническая<br>фармакология                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ученое звание                                                   | Профессор, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Шифр специальности и<br>отрасль науки                           | 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Основные 5 работ по<br>теме диссертации (за<br>последние 5 лет) | 1. Карпова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В., Курицына Н.А.,<br>Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Динамика изменений состояния<br>моноаминергических систем головного мозга мышей под<br>влиянием острой гипоксии с гиперкапнией // Биомедицинская<br>химия. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 485-497.<br>2. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Повышение физической<br>выносливости у животных препаратами с тиомочевинной<br>группировкой (обзор литературы) // Обзоры по клинической<br>фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17, № 1. – С.<br>17-30.<br>3. Тиссен И.Ю., Якушина Н.Д., Лебедев А.А., Пшеничная А.Г.,<br>Бычков Е.Р., Цикунов С.Г., Шабанов П.Д. Эффекты антагониста<br>OX1R рецепторов орексина А SB-408124 на компульсивное<br>поведение и уровень тревожности после витального стресса у<br>крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной<br>терапии. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 34-42.<br>4. Сташина Е.В., Гаврилов Н.А., Шабанов П.Д.<br>Нейроповеденческие эффекты холинергических веществ в<br>пренатальном периоде // Обзоры по клинической фармакологии и<br>лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 5-21.<br>5. Шилов Г.Н., Шабанов П.Д., Шадыро О.И. Когнитивный и<br>противогипоксический компоненты в ноотропном эффекте Li-<br>солей основных тормозных аминокислот в сравнении с<br>антигипоксантами с пирокатехиновой структурой // Медицинские<br>новости. – 2017. – № 3. – С. 58-61. |

Заместитель начальника по учебной и научной работе  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
доктор медицинских наук профессор  
«\_\_» февраля 2021 г.

20.01.2021г.



Б.Н. Котив

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

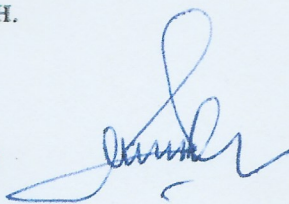
### СОГЛАСИЕ

Я, Шабанов Петр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны РФ, 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 информирован.

Доктор медицинских наук профессор



П.Д. Шабанов

«\_\_\_» февраля 2021 г.

20.02.2021г

Подлинность подписи профессора П.Д. Шабанова удостоверяю.

Начальник отдела кадров

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

полковник м/с



Д.Е. Гусев