

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор _____ Шлык С.В.

«_25_» _____ февраля _____ 2015 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Михайловой Людмилы Ивановны «Коррекция производными нейроактивных аминокислот отклонений в психическом и физическом развитии потомства от крыс с экспериментальным гестозом», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Среди осложнений беременности, представляющих серьезную опасность для жизни и здоровья матери и плода, одно из первых мест занимает гестоз (преэклампсия). Преждевременные роды при гестозе по различным данным имеют место в 20—30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 56%, перинатальная смертность в 3—4 раза превышает популяционную, достигая 12%. У 80% детей, родившихся от матерей с гестозом, наблюдаются церебральные изменения, нарушение физического и психоэмоционального развития, а также увеличение заболеваемости в раннем детском возрасте.

Большинство исследователей ключевую роль в патогенезе гестоза отводят эндотелиальной дисфункции, возникающей вследствие нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод». Повреждение эндотелия повышает его чувствительность к вазоактивным веществам, гиперкоагуляции и

генерализованному вазоспазму, что приводит к гипоксии и ишемии жизненно важных органов матери и плода.

Существующая в настоящее время терапия гестоза, включающая применение антитромботических (в частности, антикоагулянтных), гипотензивных, диуретических препаратов, антиоксидантов и мембраностабилизаторов, зачастую носит симптоматический характер и далеко не всегда характеризуется высокой эффективностью. Кроме того, применение большого количества сильнодействующих лекарственных препаратов может вызывать неконтролируемые нежелательные эффекты, аллергизацию беременной и неблагоприятно воздействовать на плод. В этой связи актуальным является разработка безопасных и эффективных препаратов, применяемых в акушерской практике для лечения преэклампсии и коррекции нарушений у новорожденных.

Большой интерес в этом аспекте представляют производные глутамата и ГАМК в связи с наличием у них нейропротекторных, вазодилатирующих, гипотензивных, антиоксидантных, антиагрегантных свойств, способности ограничивать процессы перекисного окисления липидов. Это позволяет рассматривать их в качестве потенциальных средств для лечения гестоза и коррекции гипоксических поражений у детей от матерей с патологией беременности.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа, выполненная Л.И. Михайловой, посвящена актуальному направлению современной фармакологии и акушерства – поиску веществ, ограничивающих негативное действие гестоза на организм матери и плода.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе автором впервые проведено исследование влияния производных глутаминовой кислоты – соединений РГПУ-135, РГПУ-238 и производного ГАМК – соединения РГПУ-242 на физическое развитие, функционирование ГАМК-, дофамин-, холинергической систем, некоторые показатели липидного и углеводного обменов, эмоциональное состояние, ориентировочно-исследовательское поведение и когнитивные функции потомства от самок крыс с экспериментальным гестозом. Показано, что соединение РГПУ-242 ограничивает негативное влияние экспериментальной патологии на плод при введении его самкам в период гестации, что выражается в снижении числа мертворождений у потомства и гибели его постнатально. У крысят, родившихся от самок с экспериментальным гестозом, получавших в период гестации соединение РГПУ-242, отмечается более

быстрое формирование обонятельной, слуховой чувствительности, вестибулярной реакции, развитие силы и тонуса мышц, прорезывание резцов, открытие глаз, более высокие показатели когнитивных функций, снижение степени тревожности, повышение скорости ориентировочных реакций по сравнению с потомством, рожденным от самок с экспериментальным гестозом, не получавших указанное вещество. Впервые показано, что соединение РГПУ-242 ограничивает нарушения функционирования ГАМК-, дофамин- и холинергической систем головного мозга у крысят от самок с осложненной беременностью. Обнаружено, что соединение РГПУ-238 оказывает позитивное влияние на процессы обучения и памяти потомства, рожденного самками с экспериментальным гестозом, при его введении крысятам в постнатальном периоде.

Научная и практическая значимость исследования

Полученные результаты позволяют дать рекомендации по направленному синтезу новых соединений среди производных ГАМК и глутамата с целью создания высокоактивных и малотоксичных веществ с гравидопротекторным действием. По результатам исследования обоснована перспективность создания на основе соединения РГПУ-242 средства для профилактики и лечения преэклампсии у беременной, а на основе соединения РГПУ-238 – для коррекции когнитивных нарушений у детей, рожденных от матерей с гестозом. Результаты выполненной работы включены в материалы лекций и практических занятий для студентов на кафедрах фармакологии ВолгГМУ, НИУ «БелГУ», Пятигорского медико-фармацевтического института, а также для слушателей факультета усовершенствования врачей и провизоров на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации. Степень достоверности результатов

В диссертационной работе Михайловой Л.И. использован комплексный подход к изучению влияния веществ на психосоматическое развитие потомства от крыс с экспериментальным гестозом в постнатальном онтогенезе. В работе используются современные методы, рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012). Эксперименты выполнены на достаточном для обоснованных заключений количестве животных. Обработка результатов

экспериментального исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 177 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 10 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных исследований (3-4 главы), обсуждения результатов, выводов и списка литературы, включающего 135 отечественных и 164 зарубежных источников.

Введение содержит основные структурные элементы, отвечающие требованиям ГОСТ Р 7.0.11 – 2011: обоснование актуальности темы диссертационного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы, положения, выносимые на защиту, реализация результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В обзоре литературы проведен подробный анализ отечественных и зарубежных источников по изучению патогенеза гестоза (преэклампсии), негативному влиянию этого осложнения беременности на закладку органов и систем плода, показано, что у детей, рожденных от матерей с преэклампсией, возникают различные патологии сердечно-сосудистой, мочевыделительной, дыхательной, тиреотропно-тиреоидной, нервной систем.

В главе «Материалы и методы» описаны методики исследований и способы статистической обработки полученных данных. Экспериментальный гестоз моделировался путем замены питьевой воды на 1,8% р-р хлорида натрия у беременных крыс с 7-го по 21-й день гестации. В 1-й и 20-й день гестации самкам измеряли артериальное давление с использованием системы для неинвазивного метода и определяли концентрацию белка в суточной моче реакцией с пирогалловым красным. У потомства оценивали такие показатели физического развития, как сроки отлипания ушной раковины, появления волосяного покрова, прорезывания резцов, открытия глаз, опускания семенников, открытия влагалища, также исследовали формирование вестибулярной реакции, слуховой, обонятельной чувствительности, силы и тонуса мышц, координации движений. Изучение эмоционального статуса, уровня тревожности, когнитивных функций, поведенческой активности потомства от крыс с экспериментальным гестозом проводили в общепринятых тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Темно-светлая камера», «Условная реакция пассивного избегания», «Экстраполяционное избавление», «Радиальный восьмилучевой лабиринт». Оценку функционирования ГАМК-ергической

системы проводили по времени наступления судорог после введения тиосемикарбазида, а также в тесте киндлинга с применением коразола. Изучение состояния дофаминергической системы осуществляли путем моделирования нейролептической каталепсии введением блокатора D₂ – рецепторов дофамина – галоперидола и оценки моторной координации на установке «Rotarod». Функционирование центральной холинергической системы потомства оценивали на модели скополаминовой амнезии в тесте «Условная реакция пассивного избегания». Статистическую обработку данных проводили с использованием критериев параметрической и непараметрической статистики в зависимости от нормальности распределения данных.

Третья и четвертая главы посвящены описанию результатов исследования, полученных при изучении влияния соединений РГПУ-135, РГПУ-238 и РГПУ-242 на состояние потомства от крыс с экспериментальным гестозом при введении веществ в пре- и постнатальном периоде. Показано, что у самок с осложненной беременностью наблюдается повышение артериального давления и содержания белка в суточной моче в конце беременности, высокое число мертворождений и гибели крысят в постнатальном онтогенезе, потомство отстает в физическом развитии от группы позитивного контроля, у него отмечается замедленное формирование сенсорно-двигательных рефлексов, высокая степень тревожности, снижение памяти, снижение скорости ориентировочно-исследовательских реакций, нарушение функционирования ГАМК-, холин-, дофаминергической систем головного мозга. Выявлено, что соединения РГПУ-135 и, в большей степени, РГПУ-242, вводимые самкам с экспериментальной патологией с 7-го по 21-й день гестации, предотвращают повышение у них артериального давления и концентрации белка в моче в конце беременности, способствуют уменьшению случаев рождения мертвого потомства и гибели его постнатально по сравнению с животными негативного контроля. У потомства от самок с экспериментальным гестозом, получавших в течение гестации соединения РГПУ-242, наблюдается более раннее прорезывание резцов и открытие глаз, формирование слуховой, обонятельной чувствительностей, вестибулярной реакции, нормализация функционирования основных нейромедиаторных систем, снижение степени тревожности, улучшение когнитивных функций, увеличение скорости принятия решения по сравнению с крысятами, родившимися от самок с осложненной беременностью контрольной группы. При введении исследуемых веществ крысятам постнатально было выявлено наличие слабого анксиолитического эффекта у соединения РГПУ-242 и

показано стимулирующее влияние соединения РГПУ-238 на процессы обучения и памяти.

Завершает автор представление полученных результатов их обсуждением последовательно и логично, поэтому выводы и практические рекомендации можно считать в полной мере обоснованными.

Таким образом, диссертационное исследование является завершённым. Автореферат и 12 опубликованных работ (в том числе 8 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК) полностью раскрывают содержание диссертации.

Основные материалы диссертации докладывались и обсуждались на V международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2013», VIII Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, организуемой Воронежским, Курским и Казанским медицинскими вузами, 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины».

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Чем обоснован выбор препаратов сравнения в данном исследовании?
2. Почему в первом блоке экспериментов в качестве исследуемых веществ были выбраны 2 соединения – РГПУ-135 и РГПУ-242, а во втором блоке появляется третье соединение – РГПУ-238?

Заданные вопросы не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий характер.

Заключение

Диссертация Л.И. Михайловой «Коррекция производными нейроактивных аминокислот отклонений в психическом и физическом развитии потомства от крыс с экспериментальным гестозом», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной задачи – создание на основе производных нейроактивных аминокислот веществ с гравидопротекторным действием, ограничивающих осложнения гестоза у детей в пре- и постнатальном периоде, имеющей большое значение для практического

здравоохранения. По актуальности, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует критериям «Положения о порядке присуждении ученых степеней...» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г., №842), которым должна отвечать диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на совместном заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии, акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России «12» февраля 2015 г., протокол № 12.

Профессор кафедры
фармакологии и клинической фармакологии
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный
медицинский университет»
Минздрава России, д.м.н.

Д.П. Хлопонин

специальность, по которой защищена докторская диссертация
Д.П. Хлопонина – 14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология.

Подпись профессора кафедры фармакологии
и клинической фармакологии РостГМУ
д.м.н. Д.П. Хлопонина заверяю.

Ученый секретарь ученого Совета
Ростовского государственного
медицинского университета,
профессор

Н.Я. Корганов

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Телефон: (863) 201-44-27.

E-mail: okt@rostgmu.ru.

Сайт: www.rostgmu.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Биоэквивалентность и ее статистические модели при анализе количественной ЭЭГ / Макляков Ю.С., Морозов Н.М., Куделина О.М., Ганцгорн Е.В., Хоронько В.В., Соколов О.Ю. // Материалы XIV Международной научной конференции «Здоровье семьи - XXI век», г. Римини, Италия, 2010, с. 271-273.
2. Тревожно-ипохондрические расстройства у больных с фармакорезистентной артериальной гипертензией и пути их преодоления / Сафроненко А.В., Сафроненко В.А., Демидов С.И., Макляков Ю.С. // Материалы Пленума Российского научного медицинского общества терапевтов и межрегиональной конференции, посвященной 80-летию Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов «Инновационные технологии и прогресс терапевтической клиники», г. Ростов-на-Дону, 2010, с. 79-80.
3. Влияние церебропротекторных средств на развитие окислительного стресса при экспериментальной ишемии головного мозга у крыс / Е.В. Ганцгорн, Т.С. Колмакова, Д.П. Хлопонин, Ю.С. Макляков // Вестник Ивановской мед. Академии. - 2013. - № 1. - С. 10-13.
4. Ранняя диагностика и патогенез поражения сердца у больных рефрактерной артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена / А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, Н.В. Сухорукова, А.В. Криштопа // Мед. Вестник Юга России. - 2013. - № 1. С.56-59.
5. Показатели количественной фармако-ЭЭГ при острой ишемии головного мозга и их динамика в условиях применения ноотропов / Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. // Медицинский вестник Юга России. – 2014. - №1. – С. 14-23.