

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, д.б.н., профессора Гарибовой Таисии Леоновны о диссертационной работе Михайловой Людмилы Ивановны «Коррекция производными нейроактивных аминокислот отклонений в психическом и физическом развитии потомства от крыс с экспериментальным гестозом», представленной 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.** Диссертационная работа Л.И.Михайловой посвящена чрезвычайно актуальной проблеме создания лекарственных средств для предупреждения и лечения гестоза (преэклампсии, ПЭ). ПЭ характеризуется генерализованным вазоспазмом, изменением липидного профиля, активацией коагуляционной системы, увеличением системного сосудистого сопротивления, сильным окислительным стрессом, плацентарной гипоксией, что приводит к различным нарушениям как в организме матери, так и у формирующегося плода. К осложнениям ПЭ относят прогрессирующую плацентарную недостаточность, возникновение риска отслойки плаценты и формирование массивных кровотечений, что влечет за собой развитие гипоксии и гипертрофии плода, а как следствие – синдром задержки роста, в тяжелых случаях – гибель ребенка внутриутробно. Дети матерей, перенесших ПЭ во время беременности, часто страдают различными метаболическими, гормональными, сердечно-сосудистыми заболеваниями, расстройствами нервной системы (Кривоногова Т.С. и соавт., 2014; MacDonald-Wallis C. et al., 2012 и др.).

Несмотря на успехи в развитии современной медицины, ежегодно частота гестозов у беременных неуклонно растет, увеличивается вероятность рождения детей с грубыми отклонениями, а терапия, применяемая для коррекции осложнений ПЭ, не всегда удовлетворяет требования клиницистов. Ранее было показано, что различные производные гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот, в том числе соединения РГПУ-135, ГПУ-238 и РГПУ-242, обладают нейропротекторными, вазодилатирующими, гипотензивными, антиоксидантными, антиагрегантными свойствами, ограничивают процессы перекисного окисления липидов на различных моделях патологий (Карагезян Г.К., и соавт., 2008; Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., и соавт., 2013; Приходько М.А., и соавт., 2014 и др.) т.е. могут патогенетически обосновано использоваться для предупреждения развития экспериментального гестоза (преэклампсии) у самок крыс и постнатальных осложнений у потомства.

В связи с этим диссертационная работа Л.И.Михайловой, посвященная поиску лекарственных средств для профилактики и лечения ПЭ и ее

последствий на основе новых производных глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот является **чрезвычайно актуальной**.

**Научная новизна.** Научная новизна представленного исследования характеризуется полученными автором данными о позитивном влиянии производных глутамата и ГАМК на течение беременности у самок с экспериментальным гестозом, вызванным заменой питьевой воды на 1,8% раствор хлорида натрия (с 7-го по 21-й день гестации), и на психофизиологический статус их потомства. Впервые показано, что соединений РГПУ-135 и РГПУ-242 при введении с 7-го по 21-й день гестации ослабляли развитие экспериментального гестоза у самок-крыс и улучшали показатели развития потомства, корректируя артериальное давление, концентрацию белка в моче, а также улучшая показатели скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов, эмоциональный статус и когнитивные функции. Существенную научную новизну и перспективу для дальнейших исследований имеют результаты о позитивном влиянии соединения РГПУ-238 на процессы обучения и памяти при его постнатальном введении животным, рожденным самками с ЭГ.

С теоретических позиций представляют интерес полученные автором данные о нарушениях функционального состояния ГАМК-, дофамин- и холинергической систем у потомства самок с ЭГ и способности новых соединений корректировать эти изменения.

В целом полученные в диссертации результаты позволили автору сделать заключение о способности используемых химических соединений целенаправленно влиять на патогенетические механизмы гестоза.

**Научно-практическая значимость работы.** Прикладное значение диссертационной работы состоит в том, что на основе полученных положительных результатов даны рекомендации по направленному синтезу и дальнейшему поиску высокоактивных и малотоксичных веществ в ряду производных ГАМК и глутамата для коррекции нарушений в постнатальном онтогенезе у потомства от крыс с экспериментальным гестозом. Автор обосновано рекомендует продолжить изучение соединения РГПУ-242 с целью возможной разработки на его основе оригинального препарата для профилактики и лечения гестозов, а соединения РГПУ-238 – для коррекции нарушений памяти у детей в послеродовом периоде. Разработанная автором систем методических подходов к изучению гравидопротекторной активности может быть использована на кафедрах фармакологии и биофармации различных вузов страны.

**Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертации** не вызывает сомнений. Эксперименты проведены на достаточном количестве лабораторных крыс-самок и их потомстве с соблюдением принципов гуманного отношения к животным и правил их

содержания. В исследовании использовались адекватные поставленным задачам современные методы с применением сертифицированного оборудования. Рандомизация животных, использование методов позитивного контроля, правильный подбор препаратов сравнения позволили получить убедительные, воспроизводимые результаты. Фактический материал диссертационной работы представлен в таблицах и рисунках, явившихся основой для сравнительного анализа и формулировки основных положений исследования. Материалы исследования обработаны с применением современных, адекватных принципам доказательности статистических методов.

**Содержание и оформление диссертации.** Диссертация написана в соответствии с современными требованиями и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», 2 главы собственных исследований, заключение, научно-практические рекомендации, выводы и список литературы, включающий 299 источников, из них 135 отечественных и 164 зарубежных авторов. Материалы диссертации изложены на 177 страницах машинописного текста и включают 39 таблиц и 10 рисунков.

В обзоре литературы (первая глава) приведены данные исследований отечественных и зарубежных авторов о негативном влиянии гестоза (преэклампсии) на детей. В частности, отмечена ключевая роль в возникновении и развитии этого осложнения беременности эндотелиальной дисфункции, которая приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока и гипоксии плода. Рассмотрены различные патологии развития и отдаленные последствия, возникающие у детей, рожденных матерями с преэклампсией. Автором проведен подробный анализ механизмов этих патологий, и сделан обоснованный вывод о возможности использования производных нейроактивных аминокислот для улучшения состояния беременных с преэклампсией и коррекции отклонений у потомства.

Во второй главе представлено подробное описание используемых в диссертации адекватных поставленным задачам методов исследования,

Собственные экспериментальные исследования представлены в третьей и четвертой главах диссертации. В третьей главе приведены результаты исследования, полученные при изучении влияния производных глутамата и ГАМК, вводимых с 7-го по 21-й день гестации, на течение экспериментального гестоза и родоразрешение самок, развитие потомства в постнатальном онтогенезе. Показано, что соединения РГПУ-135, и, в большей степени, РГПУ-242 ограничивают негативное воздействие экспериментальной патологии на плод, что выражается в улучшении показателей физического развития, более быстром созревании сенсорно-двигательных рефлексов, снижении уровня тревожности, увеличении спонтанной двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, улучшении воспроизведения памятного следа, нормализации

функционирования ГАМК-, холин- и дофаминергической систем, выделительной функции почек у потомства в постнатальном периоде.

В четвертой главе показано, что у животных, рожденных самками с осложненной беременностью, отмечается повышенный уровень тревожности, низкая скорость адаптации к новой обстановке, нарушение когнитивных функций в сравнении с потомством группы позитивного контроля. Установлено, что соединения РГПУ-135, РГПУ-238 и РГПУ-242 при введении потомству от крыс с ЭГ с 30-го по 60-й день постнатального периода способствовали улучшению его когнитивных функций. Наиболее выраженное действие на память было выявлено у соединения РГПУ-238 при воспроизведения навыка в тесте УРПИ. По эффективности вещество превосходило пирарцетам, и было сопоставимо с пантогамом. Кроме того было показано, что соединение РГПУ-242 обладает анксиолитическим эффектом в условиях методики приподнятого крестообразного лабиринта и в тесте «Открытое поле» и превосходит по эффективности препараты сравнения пирарцетам и пантогам..

В заключении к диссертации автор дает подробный анализ полученных данных с учетом данных литературы. Выдвигаемые положения достаточно аргументированы, что указывает на высокую квалификацию диссертанта и его научную эрудицию.

Диссертация завершается 10 выводами, основанными на результатах анализа экспериментальных данных.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями, содержит основные положения диссертации. По результатам исследования опубликовано 12 печатных работ, из них – 8 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Михайловой Людмилы Ивановны «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 содержащей новое решение задачи анализа влияния новых производных глутамата и ГАМК на патологию развития потомства от крыс с экспериментальным гестозом, что имеет существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии. По актуальности темы, методическому уровню, новизне полученных результатов, объему проведенных исследований и научно-практической значимости работа соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных

степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, Клиническая фармакология.

Главный научный сотрудник  
лаборатории психофармакологии  
ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова»,  
доктор биологических наук, профессор

Таисия Леоновна Гарибова

Подпись д.б.н., профессора Т.Л.Гарибовой заверяю.

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

кандидат биологических наук

В.А.Крайнева

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8  
тел. (+7 499) 151-1881  
e-mail: zakusovpharm@mail.ru  
сайт: www.academpharm.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. Солев, И.Н. Изучение участия BDNF и NGF в механизме нейропротекторного эффекта наночастиц рекомбинантного эритропоэтина человека / И.Н. Солев, В.Ю. Балабаньян, И.А. Волчек, О.С. Елизарова, С.А. Литвинова, **Т.Л. Гарибова**, Т.А. Воронина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. - Т. 155, № 2. - С. 210-214.
2. Середенин, С.Б. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 / С.Б. Середенин, Т.А. Воронина, Т.А. Гудашева, **Т.Л. Гарибова**, Г.М. Молодавкин, С. А. Литвинова, О. А. Елизарова, В. И. Посева // Acta Naturae. – 2013. - Т.5, № 4 (19). - С. 116 -120.
3. Средство, обладающее антипсихотической активностью. Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Зозуля А.А., Кост Н.В., Мешавкин В.К., Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Середенин С.Б. патент на изобретение RUS 2411248 13.11.2008.
4. Антидепрессивное и противогипоксическое средство на основе солей 2,8-диметил-5-[2-(6-метил-пиридил-3)этил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-b]индола и фармацевтическая композиция на их основе. Бачурин С.О., Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Григорьев В.В., Устинов А.К., патент на изобретение RUS 2425046 04.12.2009.
5. Григорьев, В.В. Влияние димебона при хроническом применении на поведение и память мышей samp 10 / В.В. Григорьев, Т.Л. Гарибова, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, С.О. Бачурин // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2009. - Т. 72, № 1. - С. 52-56.