

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

о научно-практической значимости диссертационной работы **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 диссертационного исследования**

Гестоз (преэклампсия) является мультисистемным, высоко вариабельным расстройством, возникающим во время беременности, и на протяжении уже многих лет остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности матери и ребенка. В настоящее время общепризнано, что ключевым звеном патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция, приводящая к нарушению плацентарно-плодового кровообращения, гипоксии плода, окислительному стрессу, гиперагрегации и гиперкоагуляции. Как следствие, возникает задержка внутриутробного развития, что приводит к отставанию физического развития у детей в постнатальном периоде. В результате перенесенной гипоксии проявляются перинатальные повреждения нервной системы, которые вызывают широкий спектр отдаленных психомоторных расстройств. Несмотря на достаточное количество лекарственных средств, используемых в клинике для коррекции преэклампсии, их применение не всегда эффективно, что диктует необходимость поиска новых препаратов для лечения и профилактики осложнений беременности. В этой связи актуальность выполненного исследования не вызывает сомнений.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертантом впервые проведено исследование по изучению влияния новых производных глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот - соединений РГПУ-135, РГПУ-238 и РГПУ-242 на показатели физического и психического развития потомства от крыс с экспериментальным гестозом при введении их самкам в течение гестации и крысятам постнатально. Все научные положения, выводы и рекомендации в диссертации обоснованы. Автором при проведении исследований использованы современные методы изучения фармакологических эффектов, эксперименты выполнены на сертифицированном оборудовании в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств. Достоверность результатов, полученных в работе, не вызывает сомнений и подтверждается большой выборкой исследуемых животных (потомство от 57 самок в количестве 449 особей) и корректностью статистической обработки. Выводы, сформулированные автором, обоснованы, подтверждены достоверным материалом и логически вытекают из содержания работы, в полной мере отвечают поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны и могут быть использованы в дальнейшей работе по изучению фармакологической активности исследуемых соединений.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Проведенная работа носит прикладной характер. Диссертантом выявлено, что соединение РГПУ-242 при введении его самкам крыс с экспериментальным гестозом в период беременности способствуют ограничению негативного влияния патологии на плод. При введении исследуемых соединений потомству от самок с экспериментальной преэклампсией постнатально, отмечено, что позитивное действие на когнитивные функции оказывает соединение РГПУ-238.

Результаты работы дают возможность обосновать перспективность создания на основе соединения РГПУ-242 средства для профилактики и лечения преэклампсии у беременной, а на основе РГПУ-238 – вещества, позволяющего корректировать отставание в психическом развитии у детей, рожденных от матерей с ПЭ.

Результаты исследования включены в материалы лекций и практических занятий для студентов на кафедре фармакологии ВолгГМУ, Пятигорского медико-фармацевтического института, НИУ «БелГУ» и для интернов и слушателей факультета усовершенствования врачей и провизоров на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ.

### **Общая оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация Михайловой Л.И. написана в традиционном стиле, изложена на 177 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 299 источников, из них 135 отечественных и 164 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 39 таблицами и 10 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности, цель и задачи исследования, приведены данные о научной новизне, практической значимости, внедрении и апробации результатов работы, указаны положения, выносимые на защиту.

В 1 главе диссертации (литературный обзор) подробно изложены современные представления о механизмах патогенеза преэклампсии, описаны возможные негативные последствия этой патологии беременности для плода, в частности, влияние на закладку и развитие основных нейромедиаторных систем, сердечно-сосудистую, мочевыделительную, дыхательную, нервную системы, а также обмен веществ и развитие воспаления у ребенка постнатально. Рассмотрены данные многочисленных исследований по изучению действия

производных глутаминовой кислоты и ГАМК на различных моделях патологий, в том числе и экспериментальном гестозе.

Во 2 главе подробно описаны материалы и методы экспериментальных исследований и статистической обработки полученных данных. Гестоз моделировался путем замены питьевой воды на 1,8% р-р NaCl у беременных самок с 7-го по 21-й день гестации. В начале и конце гестации у крыс измерялось артериальное давление неинвазивным методом с хвоста, и определялась концентрация белка в суточной моче. У потомства оценивались следующие показатели физического развития: сроки отлипания ушной раковины, появления волосяного покрова, прорезывания резцов, открытия глаз, опускания семенников, открытия влагалища, также исследовали формирование сенсорно-двигательных рефлексов: вестибулярной реакции, слуховой, обонятельной чувствительности, силы и тонуса мышц. Изучение эмоционального статуса, проявления тревожности, способности к обучению и сохранности памятного следа, выраженности поведенческих элементов потомства 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». Проводилось исследование функционирования ГАМКергической системы в тесте киндлинга с применением коразола, а также по времени наступления судорог после введения тиосемикарбазида, дофаминергической системы по длительности нахождения животных в «позе лектора» и степени снижения моторной координации на установке «Rotarod» после инъекции галоперидола, холинергической системы потомства по выраженности амнестического эффекта скополамина в тесте «Условная реакция пассивного избегания». Помимо этого исследовали показатели липидного и углеводного обменов, а также мочевыделительную функцию почек после проведения водной нагрузки.

3 глава посвящена описанию результатов, полученных в ходе изучения влияния соединений РГПУ-135, РГПУ-242 на состояние потомства от крыс с экспериментальным гестозом. Вещества вводились самкам с 7-го по 21-й день

гестации. Показано, что исследуемые соединения способствуют снижению числа мертворождений и гибели крысят в постнатальном периоде, улучшению показателей физического развития, увеличению скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов в сравнении с потомством от самок с осложненной беременностью. В опытных группах также отмечается более низкий уровень тревожности, улучшение процессов обучения и сохранности памятного следа, высокая скорость принятия решения. Причем, наиболее значимые изменения наблюдаются у потомства от самок, получавших в течение гестации соединение РГПУ-242. У потомства от крыс опытных групп отмечается отсроченное время наступления судорог, вызванных тиосемикарбазидом и коразолом, длительная сохранность памятного следа после введения скополамина при воспроизведении условной реакции пассивного избегания, а также менее выраженное нарушение координации после применения галоперидола по сравнению с потомством от самок группы негативного контроля. Автором показано, что у потомства от крыс, получавших соединение РГПУ-242 в течение беременности, отмечается быстрое наступление диуреза и высокий процент выведенной жидкости после водной нагрузки, что говорит о нормализации выделительной функции почек по сравнению с животными, рожденными самками с осложненной беременностью. Все это свидетельствует о способности исследуемых соединений корректировать негативное влияние экспериментальной патологии на состояние потомства при введении их самкам в период гестации.

В 4 главе изучается влияние соединений РГПУ-135, РГПУ-238 и РГПУ-242 на психическое развитие потомства от самок с осложненной беременностью при введении их с 30-го по 60-й день постнатального периода. Показано, что производное ГАМК – соединение РГПУ-242 обладает слабым анкиолитическим эффектом, а производное глутамата – соединение РГПУ-238 способствует облегчению процессов обучения, улучшает память у животных от самок с экспериментальным гестозом.

В заключении автор проводит детальное обсуждение полученных результатов. Все основные положения достаточно обоснованы и аргументированы.

Выводы в полной мере отражают результаты проведенной работы и отвечают задачам исследования.

В целом диссертация является грамотной научно-исследовательской работой, выполненной на актуальную тему с использованием адекватных методов.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 8 работ в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

В ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Каков механизм развития экспериментального гестоза при замене питьевой воды самкам крыс на гипертонический раствор хлорида натрия?
2. Вы изучали влияние экспериментального гестоза на функционирование различных нейромедиаторных систем потомства: ГАМК-, дофамин-, холинергической, но не рассматривали серотонинергическую, принимающую непосредственное участие в механизмах формирования двигательного и эмоционального поведения, почему?

### **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 законченным самостоятельным

исследованием, направленным на решение актуальной проблемы фармакологии по созданию эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения преэклампсии. По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Л.И. Михайловой полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой фармакологии  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
профессионального образования  
«Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет» (НИУ «БелГУ»),  
заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,

профессор

Михаил Владимирович Покровский

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ «БелГУ», кафедра фармакологии. Тел: 8(4722)-30-12-11. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru. Сайт: <http://www.bsu.edu.ru>

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. Коррекция экспериментального гестоза препаратами из группы макролидов / В.В. Гуреев, М.В. Покровский, А.А. Должиков [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 4 (123), вып. 17/1. – С. 124–127.

2. . Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гуреев В.В., [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2012.-Т. 75, № 2.-С. 14-16.

3. ADMA – eNOS – детерминированные пути фармакологической коррекции гестоза / Гуреев В.В., Покровский М.В., Корокин М.В. [и др.] – Белгород : Изд-во БелГУ, 2014.- 265 с.; ил.

4. Remote Ischemic Preconditioning Correction in Adma-Like Gestosis Model / Gureev V.V., Alehin S.A., Pokrovskiy M.V. [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. - №5. - P. 1095-1098.