ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора Резникова Константина Михайловича о диссертации Карамышевой Виктории Игоревны «Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза», представленной 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

Актуальность

Гестоз являясь самой распространенной патологией беременных, играет важную роль в ухудшении процессов воспроизведения народонаселения. Известно, что состояние эндотелия сосудов играет важную роль в патогенезе плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, невынашивания беременности. Для гестоза характерна эндотелиопатия, которая в первую очередь развивается в плацентарных и гломерулярных сосудах. Это диктует необходимость поиска эффективных средств и способов профилактики и снижения сосудистых расстройств при беременности, поскольку многочисленные лекарственные препараты, используемые в настоящее время для коррекции данного состояния, недостаточно эффективны и не всегда полностью безопасны.

В ВолгГМУ широким фронтом ведутся исследования по действию гамма-аминомасляной кислоты и её производных на процессы кровоснабжения органов и тканей, включая маточно-плацентарное кровообращение (Тюренков И.Н., 1981-2014; Перфильева В.И., 2006-2011; Воронков А.В., 2011; Резникова Л.Б., 2013 и др.), что позволяет считать перспективным поиск среди структурных аналогов ГАМК веществ с гравидопротекторным действием. Отсутствие достаточного количества эффективных средств для профилактики и лечения гестоза обосновывает актуальность диссертационного исследования Карамышевой В. И., посвящённого оценке влияния производных ГАМК на внутриматочное

кровообращение в условиях экспериментального гестоза. Диссертационная работа входит в план НИР Волгоградского медицинского университета.

Научная новизна исследования

Автором впервые получены материалы о позитивном действии производных ГАМК на скорость кровотока в сосудах матки и брыжейки, вазодилатирующую, антитромботическую, антикоагулянтную и антиагрегантную функции эндотелия.

В работе представлены ранее неизвестные сведения о положительном влиянии изученных соединений на проявления экспериментального гестоза: уровень артериального давления, кровообращение маточно-плацентарного комплекса, количество белка в моче, степень гидратации тканей и др.

Приоритетными являются полученные диссертантом научные данные об изменении концентрации продуктов свободно-радикального окисления, активности антиоксидантных ферментов, резистентности мембран к гемолитическим агентам при введении соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута.

В диссертации впервые доказано, что введение производных ГАМК беременным животным оказывает позитивное действие на их потомство, включая показатели эмоционального статуса, процессы обучения и памяти.

Научно-практическая значимость исследования

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 с установленным действием в ряду производных ГАМК. Автор совершенно оправдано рекомендует продолжить изучение соединения РГПУ-151, проявляющего выраженные вазодилатирующие и антитромботические свойства при экспериментальном гестозе с целью

возможной разработки лекарственных средств на его основе для коррекции нарушений при данной патологии.

Важным является использование системы методических подходов к изучению гравидопротекторной активности – на кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, НИУ «БелГУ», Пятигорского медико-фармацевтического института, а отдельные результаты исследования и основные положения диссертации используются при синтезе новых веществ в Российском государственном университете им. А.И.Герцена (Санкт-Петербург).

С теоретических позиций значимость этой диссертационной работы состоит в получении новых знаний о возможности целенаправленного влияния с помощью химических соединений на патогенетические механизмы гестоза, что является предпосылкой использования этих научных данных в преподавании не только фармакологии, но и фармацевтической химии и гинекологии. Рекомендую включить их в лекционные курсы указанных кафедр, хотя этот материал уже используется в лекциях по фармакологии в Волгоградском, Ростовском и Курском медицинских университетах.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертации

Эксперименты проведены на достаточном количестве (202) лабораторных крыс (самки) и их потомстве (309) с соблюдением принципов гуманного отношения к животным и правил их содержания, что подтверждено заключением Регионального этического комитета. Грамотная рандомизация животных, рациональное распределение их по группам, использование методов позитивного контроля и препаратов сравнения позволили получить воспроизводимые результаты на разработанной автором модели гестоза.

Использовались современные, признанные методы оценки действия изучаемых веществ, с применением сертифицированного оборудования. Цифровые материалы диссертационной работы представлены в таблицах и графиках, явившихся основой для сопоставительного анализа и формулировки основных положений исследования. Стандартизованное получение количественных характеристик дало возможность использовать для анализа проверяемые данные, которые можно сравнивать с результатами других исследователей. Достоверность и обоснованность выводов не вызывает сомнения, поскольку в них включены обобщения всех результатов, а представленные материалы обработаны с применением современных, адекватных принципам доказательности статистических методик.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация написана по стандартному плану, включающему следующие разделы: введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы» и главы собственных исследований, заключение, выводы и список цитируемой литературы (326 источников, из них 166 отечественных и 160 зарубежных авторов). Материалы диссертации изложены на 164 страницах компьютерного текста и включают 30 рисунков и 9 таблиц.

Диссертация охватывает основные вопросы цели исследования, а критерий внутреннего единства подтверждается последовательностью изложения полученных материалов, непротиворечивыми научными фактами и тесной взаимосвязью с ними выводов. Внимание привлекло название диссертации, которое, по нашему мнению, несколько уже, чем её содержание.

Обзор литературы (1-я глава), включает в себя несколько разделов. В них подробно рассмотрены особенности кровоснабжения маточно-плацентарного комплекса при неосложненной беременности и отягощенной гестозом. Подчёркнута важная роль эндотелиальной дисфункции в нарушениях нормального функционирования системы мать-плацента-плод и представлены материалы о патогенетических факторах данной патологии и

их значении для дальнейшего физического и психического развитие потомства. Автором хорошо раскрыты направления в лечении данного осложнения беременности и грамотно представлены возможные механизмы обосновывающие использование аналогов ГАМК для улучшение состояния беременных при отсутствии побочного действия на плод.

Во 2-й главе диссертации представлены материалы и методы исследования.

Можно было дать более чёткое описание дизайна и протокола проведения работы. Так как в главе отсутствуют некоторые данные, то возникли вопросы: Каким образом проводилась рандомизация животных, составление экспериментальных групп? Какова длительность воздействия хлорида железа на сонную артерию при моделировании тромбоза?

В главе 3 описаны проявления экспериментального гестоза, вызванного заменой питьевого режима на 1,8% раствор NaCl и показатели позитивного действия исследуемых соединений. Важным является конечный результат коррекции патологического процесса: меньшее число мертворожденных особей потомства и более низкий процент их постнатальной гибели.

4-я глава содержит данные по изучению влияния производных ГАМК – соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на процессы кровообращения в сосудах матки, брыжейки, на вазодилатирующую функцию эндотелия, что позволило выявить вещество-лидер – никотиноил фенибута (соединение под лабораторным шифром РГПУ-151) по эффективности сопоставимое с препаратом сравнения сулодексидом.

Результаты, свидетельствующие о наличии у исследуемых соединений антитромботических свойств представлены в 5-й главе, а об их антиоксидантных и мембранопротекторных свойствах – в главе 6.

В 7-й главе приведены результаты исследования постнатального развития потомства от крыс с экспериментальным гестозом. Автором показано, что исследуемые вещества уменьшают негативное влияние

патологического состояния самок на развитие крысят, вызывают увеличение ориентировочно-исследовательской активности, снижают тревожность, оказывают мнемотропное действие.

В прекрасно выполненном заключении автор даёт подробный анализ полученных данных с учетом материалов современной литературы. Выдвигаемые положения достаточно аргументированы, что указывает на высокую квалификацию автора и его большую научную эрудицию.

Выводы полностью обоснованы представленными материалами, а лаконичные научно-практические рекомендации отражают прикладные аспекты диссертационной работы. Анализ работы в целом свидетельствует о том, что диссертант умеет грамотно планировать исследование, способен логически излагать и наглядно представлять полученные показатели, умело сопоставлять и критически оценивать данные собственных исследований, обобщать и делать аргументированные выводы. Это свидетельствует о том, что автор владеет научным методом и может самостоятельно решать конкретные научные задачи в области фармакологии. Вместе с тем хотелось получить разъяснение: Каков механизм развития экспериментального гестоза и на сколько он соответствует патологии женщин? Имеют ли место здесь гормональные сдвиги и какова вероятность влияния на них исследуемых средств?

Цель исследования достигнута, поэтому диссертационную работу Карамышевой В.И. можно считать завершённой. Принципиальных замечаний по работе нет.

Основные материалы диссертации опубликованы в 15 печатных работах, из них 6 работ в журналах, рекомендуемых ВАК. Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями, включает основные положения диссертации. Многочисленные материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях различного уровня.

Заключение

Диссертационная работа Карамышевой В. И. «Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза», является завершённым, самостоятельно выполненным, научным трудом, в котором содержатся материалы, совокупность которых можно считать решением актуальной научной задачи: разработка средств для профилактики и лечения гестоза, имеющей важное значение для развития соответствующих разделов фармакологии и акушерства. По актуальности, объёму материала, новизне результатов, научной и практической значимости она полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., №842), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а её автор заслуживает искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко
З.д.н. РФ, д.м.н., профессор

К.М. Резников

Подпись проф. К.М. Резникова удостоверяю
Начальник УК ВГМА

С.И. Скорынин

Адрес 349036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, ВГМА, каф. фармакологии

Тел.: 8(473) 253-10-65

E-Mail: VRKMF@yandex.ru