

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе

Карамышевой Виктории Игоревны на тему: «Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза», представленной в диссертационный совет Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность. В современном акушерстве проблема гестозов является актуальной в связи с широким распространением. Среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности гестозы по-прежнему занимают одно из лидирующих мест. Тяжесть клинических проявлений данного гестационного осложнения напрямую коррелирует со сроком его манифестации. У женщин с более ранним началом патологического процесса, как правило, в дальнейшем наблюдаются более тяжелые поражения внутренних органов: печени, почек, головного мозга, матки, плаценты, а также более серьезные прогнозы в отношении здоровья плода- чаще наблюдаются задержки внутриутробного развития, церебральные, эндокринологические нарушения гипоксического генеза.

Основной причиной возникновения преэклампсии является дисфункция эндотелия, запускающая каскад патологических реакций. Нарушение кровоснабжения маточно-плацентарного комплекса, вызванное вазоспазмом, приводит к гипоксии тканей, активации процессов перекисного окисления липидов, повреждению структуры мембран эндотелия, что сопровождается повышением выработки вазоконстрикторов, а также протромботических факторов. Прогрессирующее состояние гиперкоагуляции приводит к развитию фето-плацентарной недостаточности различной степени тяжести, а в тяжелых случаях – к гибели плода.

Современное медикаментозное лечение обладает рядом побочных эффектов как на организм матери, так и ребенка, что заставляет специалистов разрабатывать новые лекарственные средства.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование В.И.Карамышевой является, несомненно, актуальным.

Наиболее существенные научные результаты.

В работе впервые получены данные о влиянии производных ГАМК на проявления экспериментального гестоза: артериальное давление, уровень белка в моче, степень гидратации тканей, концентрацию С-реактивного белка и кальция в плазме крови самок-крыс. Рассмотрено действие изучаемых соединений на микроциркуляцию и скорость кровотока в маточных артериях при базальном и стимулируемом содержании оксида азота (NO). Проведено исследование влияния соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на параметры гемостаза и процессы ПОЛ, а также показатели физического и когнитивного развития потомства от самок с экспериментальным гестозом. Анализ полученных данных показал наличие у изучаемых веществ вазодилатирующих, антитромботических, мембранопротекторных свойств, наиболее выраженных у соединения РГПУ-151 (никотиноил фенибута). Данное соединение способствовало улучшению состояния маточно-плацентарного кровотока, снижению скорости тромбообразования и уровня фибриногена, увеличению протомбинового, тромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени. Кроме того, у самок, получавших во время беременности соединение РГПУ-151, наблюдалось снижение концентрации вторичных (кетодиены, малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ наряду с активацией ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы).

Выявлено более раннее формирование сенсорно-двигательных рефлексов, увеличение показателей горизонтальной и ориентировочно-исследовательской активности, снижение уровня тревожности и улучшение когнитивных функций у потомства от самок, получавших в пе-

риод гестации соединение РГПУ-151, по сравнению с крысами контрольной группы.

Личный вклад автора в разработку научной проблемы

Аспирантом Карамышевой В.И. определена цель работы и поставлены задачи исследования. Эксперименты по изучению вазодилатирующего, антиагрегантного, антикоагулянтного, мембранопротекторного действия, влияния на процессы ПОЛ и развитие потомства проведены лично автором. Все первичные данные статистически обработаны. На основании полученных результатов сделаны научные выводы и практические рекомендации.

Достоверность и новизна результатов исследования.

В исследовании использовано большое количество животных. Выполнение поставленных задач осуществлялось с применением современных методических приемов, в результате чего получены новые данные, имеющие практическую значимость.

При статистической обработке результатов экспериментов аспирант использовал стандартные параметрические и непараметрические методы. Материалы работы докладывались и обсуждались на Всероссийских конференциях с международным участием.

Практическая значимость результатов исследования.

Выявлено производное ГАМК – соединение РГПУ-151 с выраженными гравидопротекторными свойствами.

Полученные результаты дают возможность предполагать наличие и у других сходных аналогов ГАМК позитивных свойств в отношении матери и плода при экспериментальном гестозе.

Кроме того, на основании данных диссертационной работы можно рекомендовать химикам-синтетикам продолжить синтез новых производных ГАМК с заданными гравидопротекторными эффектами.

Система методических подходов по изучению и анализу вышеназванных свойств действия новых производных ГАМК используется в лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии ВолГ-

МУ, на кафедре фармакологии, кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ, кафедрах фармакологии Белгородского государственного медицинского университета, Пятигорского медико-фармацевтического института, а результаты исследования включены в лекционные курсы на кафедрах фармакологии медицинских вузов г. Волгограда, Пятигорска, Белгорода.

Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации.

Структура диссертации классическая, изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 рисунками и 9 таблицами, состоит из введения, обзора литературы (глава I), методов исследования (глава II), экспериментальной части (главы 3-7), заключения, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы, включающего 166 отечественных и 160 иностранных источников.

Введение посвящено обоснованию актуальности исследования, в нем сформулированы цель и задачи работы, определена новизна и научно-практическая значимость. Представлены сведения об апробации диссертационного исследования, внедрении результатов работы в практику, определены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлены материалы большого количества отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению кровоснабжения маточно-плацентарного комплекса при нормальной беременности и осложненной гестозом, влиянию дисфункции эндотелия на параметры гемостаза и участие ее в развитии оксидативного стресса. Широко освещены вопросы воздействия преэклампсии на ante- и перинатальное развитие потомства. Проанализированы основные подходы к терапии гестозов, а также основные механизмы действия производных ГАМК. Таким образом, на основании данных литературы автор показывает перспективность поиска веществ с гравидопротекторным действием среди производных ГАМК.

Во второй главе представлены методы исследования. Автором использована модель экспериментального гестоза (ЭГ) путем замены питьевой воды на 1,8% р-р хлорида натрия. Все животные были поделены на 6 групп: 2 контрольных и 4 опытных, получавших новые производные ГАМК и препарат сравнения. Проведено наблюдение за проявлениями патологии: определялись артериальное давление, протеинурия в 1-ый и 20-й дни гестации, степень гидратации тканей головного мозга, сальника и мышц в конце беременности, концентрация С-реактивного белка и кальция в плазме крови. В последний день гестации у самок-крыс с ЭГ проводили измерение скорости маточного кровотока и микроциркуляции, определение параметров плазменно-коагуляционного гемостаза, измерение содержания продуктов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты. В течение 45 дней проводили наблюдение за развитием потомства от самок-крыс с ЭГ. Необходимо отметить, что в работе использованы современные и информативные методы исследования, позволяющие в полной мере оценить эффекты изучаемых веществ.

Третья глава диссертации посвящена изучению проявлений гестоза. Показано, что при экспериментальном гестозе повышается артериальное давление, уровень белка в моче, степень гидратации тканей, концентрация С-реактивного белка и снижается концентрация кальция в плазме крови. При введении производных ГАМК самкам с ЭГ повышения артериального давления к окончанию периода гестации не наблюдается, выявлены менее выраженные протеинурия, отеки тканей, более низкий уровень С-реактивного белка и более высокая концентрация кальция в плазме крови.

В четвертой главе представлены данные по влиянию производных ГАМК на кровоток в маточных артериях самок с ЭГ в условиях базальной и стимулируемой выработки NO. Показано, что производные ГАМК обладают выраженной вазодилатирующей активностью и улучшают микроциркуляторное кровоснабжение в условиях ЭГ.

Пятая глава диссертации посвящена изучению действия исследуемых веществ на скорость тромбообразования и параметры гемостаза самок –крыс с ЭГ. Производные ГАМК, преимущественно соединение РГПУ-151, способствуют снижению скорости образования тромба, увеличению протромбинового, тромбинового времени, АЧТВ, уменьшению протромбинового индекса и концентрации фибриногена в плазме крови самок с ЭГ.

В шестой главе представлены данные исследования действия соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута на процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы в головном мозге, печени, плаценте и матке самок-крыс в условиях экспериментального гестоза. Выявлено, что производные ГАМК, особенно соединение РГПУ-151, ограничивают процессы ПОЛ, о чем свидетельствует снижение концентрации вторичных продуктов в гомогенате органов животных, а также способствуют активации ферментов АОС (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы). Эффект соединений сопоставим с таковым у препарата сравнения сулодексида.

Седьмая глава посвящена исследованию влияния производных ГАМК на постнатальное развитие потомства. Автором показано, что введение изучаемых веществ самкам с ЭГ во время беременности способствует более раннему формированию сенсорно-двигательных рефлексов, повышению локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, улучшению когнитивных функций, снижению уровня тревоги у потомства.

В заключении диссертационной работы проведено обсуждение возможных механизмов развития экспериментального гестоза при замене питьевой воды на 1,8% р-р хлорида натрия. Рассматриваются основные патогенетические звенья нарушения антитромботической и вазодилатирующей функций эндотелия, а также активации оксидативного стресса при ЭГ со ссылками на работы современных отечественных и зарубежных исследователей. Заключение, высказанное автором научно обоснованно, что показывает его высокую квалификацию и эрудицию.

Изложение основных материалов исследования заканчивается выводами, отражающими содержание работы. Автором даны научно-практические рекомендации.

Таким образом, диссертационное исследование является полностью завершенным. Автореферат и 15 опубликованных работ (в том числе и в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ) полностью раскрывают содержание диссертации.

Заключение

Диссертация В.И.Карамышевой на тему: «Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно – исследовательской работой, выполненной под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора И.Н.Тюренкова и доктора биологических наук В.Н.Перфиловой - и содержит новое решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для практического здравоохранения - создание на основе производных ГАМК высокоэффективных веществ для профилактики и лечения гестоза.

Таким образом, по научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования, диссертация В.И.Карамышевой отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент -
заведующий кафедрой фармакологии
НИУ «БелГУ», д.м.н., профессор

М.В.Покровский

Адрес: 308015, г.Белгород, ул.Победы, 85, НИУ №БелГУ», кафедра фармакологии. Тел: 8(4722)-30-12-11. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru