

«УТВЕРЖДАЮ»

**Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени В.В. Закусова»**

Профессор Е.А. Вальдман

«21» мая 2015 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации - Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии
имени В.В. Закусова» на диссертационную работу Литвинова Андрея
Андреевича «Церебропротекторные свойства солей гамма-оксимасляной
кислоты и некоторые аспекты механизма их действия», представленную на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических 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

В структуре общей заболеваемости и смертности, а также временной утраты трудоспособности и инвалидизации населения нарушения мозгового кровообращения продолжают занимать высокий удельный вес. Смертность от сосудистой патологии мозга в России занимает 2-е место, а наиболее распространенным и тяжелым по течению и последствиям является инсульт, летальность при котором выше, чем при инфаркте миокарда.

Вместе с тем, имеющийся на сегодняшний день арсенал лекарственных препаратов, применяемый в клинической практике, в полной мере не обеспечивает решение проблемы лечения больных с нарушениями мозгового кровообращения. Этим определяется необходимость изыскания и изучения новых эффективных и мало токсичных нейропротекторных средств.

Поэтому, актуальность диссертационного исследования, посвященного экспериментальному изучению магния оксибутирата в условиях нарушений мозгового кровообращения, не вызывает сомнений.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые выполнено сравнительное изучение нейропротекторного действия солей ГОМК - магния, натрия и лития в различных дозах и на моделях неполной, преходящей и фокальной ишемии головного мозга и определена наиболее эффективная доза магния оксибутирата.

Изучение влияния курсового лечебного введения магния, натрия и лития оксибутиратов в наиболее эффективных дозах при фокальной ишемии головного мозга на фоне недостаточности половых гормонов у самок крыс также проведено диссертантом впервые.

Впервые изучено влияние магния оксибутирата при травматическом повреждении головного мозга и определено его влияние на уровень мозгового кровотока, вазодилатирующую функцию эндотелия, неврологический, поведенческий статус животных, показатели процессов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы, а также на гемореологические показатели и антигипоксическую активность.

Новым являются данные о том, что магния оксибутират в условиях неполной, преходящей, фокальной ишемии, а также травмы головного мозга по нейропротекторной активности превосходит натрия оксибутират, пикамилон, магния сульфат, пирацетам и кавинтон.

Научная и практическая значимость исследования

Проведенная в ходе диссертационного исследования сравнительная оценка нейропротекторного действия различных солей ГОМК - магния, натрия и лития обосновывает целесообразность дальнейшего углубленного доклинического исследования магния оксибутирата с целью разработки на его основе лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического и травматического генеза.

О научно-практической значимости проведенного исследования свидетельствует также включение этих материалов в лекции и практические занятия для студентов интернов и слушателей на кафедрах фармакологии ВолгГМУ, Пятигорского медико-фармацевтического института, факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации.

В диссертационной работе А.А. Литвинова использованы современные методические подходы исследования фармакодинамических свойств производных гамма-оксимасляной кислоты. В работе используются современные методы, рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств».

Обработка результатов экспериментального исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 197 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 рисунками и 30 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных исследований (3-7 глава), обсуждения результатов (8 глава), выводов и списка литературы, включающего 82 отечественных и 161 зарубежных источников.

Во введении содержатся обоснование актуальности темы диссертационного исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, связь темы работы с проблемным планом фармацевтических наук, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В диссертации автором проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы по изучению фармакологической активности

гамма-оксимасляной кислоты, солей магния и лития. Изучена нейропротекторная активность магния оксibuтирата на моделях неполной, преходящей, фокальной ишемии на фоне эндотелиальной дисфункции. Проведена оценка нейропротекторной активности магния оксibuтирата на модели травматического повреждения головного мозга, противоотечного действия соединений. Проведено изучение антигипоксических свойств солей-гамма-оксимасляной кислоты, а также влияние на биохимические показатели и реологические свойства крови.

Результаты диссертационного исследования обсуждаются в полном объеме. Диссертация завершается 8 выводами, основанными на полученных данных и результатах их анализа.

Принципиальных замечаний нет.

Основное содержание диссертационной работы отражено в автореферате и 12 публикациях, в том числе в 4 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Рекомендации по использованию полученных результатов

Необходимо продолжить изучение нейропротекторных свойств среди производных гамма-оксимасляной кислоты с целью выявления закономерностей между их структурой и фармакологической активностью в ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты и методические разработки, представленные в диссертации А.А. Литвинова могут быть использованы в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», кафедрах фармакологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, а также других учреждений, занимающихся исследованиями новых лекарственных препаратов для коррекции нарушений мозгового кровообращения.

Результаты теоретических и практических разработок автора целесообразно включить в программы преподавания курсов фармакологии в разделе «средства, применяющиеся при нарушениях мозгового кровообращения» в медицинских университетах страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Литвинова Андрея Андреевича «Церебропротекторные свойства солей гамма-оксимасляной кислоты и некоторые аспекты механизма их действия» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с изучением церебропротекторной активности нового фармакологически активного соединения магния оксибутирата, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, новизне полученных результатов, методологическому и методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор - А.А. Литвинов заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств (протокол № 25 от 19 мая 2015 г.).

Заведующий лабораторией фармакологии

цереброваскулярных расстройств

ФГБНУ «НИИ фармакологии

имени В.В. Закусова»

З.д.н. РФ, д.м.н., профессор

Р.С. Мирзоян

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии

Имени В.В. Закусова»,

К.б.н.

В.А. Крайнева

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

Тел. (495) 601-21-57, (499) 151-18-81

Адрес электронной почты:

zakusovpharm@mail.ru

cerebropharm@mail.ru

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования

1. Масленников Д.В., Ганьшина Т.С., Олейникова О.Н., Курдюмов И.Н., Мирзоян Р.С. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мелатонина - Экспериментальная и клиническая фармакология. -2012. -Т. 75.- № 4. - с. 13-16.
2. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Турилова А.И., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М. Производное адамантана усиливает кровоснабжение ишемизированного мозга - Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2012. - Т. 75. - № 6. с. 27-30.
3. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Курдюмов И.Н., Лебедева М.А., Грецкая Н.М., Безуглов В.В. Особенности цереброваскулярных эффектов конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином при сосудистой патологии мозга и сердца - Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2012. - Т. 75. -№ 7. - С. 15-19.
4. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю., Безуглов В.В., Грецкая Н.М. ГАМК-ергический компонент в механизме цереброваскулярного противоишемического эффекта докозагексаеновой кислоты - Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015.- Т. 78.- № 1. - С. 16-20.
5. Ганьшина Т.С., Горбунов А.А., Гнездилова А.В., Курдюмов И.Н., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Мирзоян Р.С. Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на кровоснабжение мозга крыс при экспериментальной патологии - Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2011. - Т. 74. - № 8. - С. 17-22.
6. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Гнездилова А.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Лебедева М.А., Горбунов А.А. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца - Экспериментальная и клиническая фармакология - 2014. - Т. 77. - № 3. - С. 3-8.
7. Mirzoyan R.S., Gan'Shina T.S., Maslennikov D.V., Kovalev G.I., Zimin I.A., Pyatin B.M., Avdyunina N.I., Kukhtarova A.M., Khostikyan N.G., Meliksetyan V.S., Alikhanyan C.B., Mirzoyan N.R. Cerebrovascular and neuroprotective effects of adamantane derivative - BioMed Research International. - 2014. -Т. 2014.С. 586-501.