

О т з ы в

официального оппонента на диссертацию Литвинова Андрея Андреевича «Церебропротекторные свойства солей гамма- оксимасляной кислоты и некоторые аспекты механизма их действия», представленной 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 избранной темы

Гамма-оксимасляная кислота (ГОМК) является ярким примером как открытие учеными биологической активности химических соединений может быть реализовано в виде эффективных лекарственных средств. Впервые гамма-оксимасляная кислота была выделена в 1874 году русским химиком-органиком Александром Зайцевым. Французский исследователь Анри Лабори (Laborit Н.) занялся изучением биологической роли гамма-оксимасляной кислоты и установил, что это вещество является нормальным компонентом метаболизма млекопитающих. На основе дальнейших исследований по изучению фармакологических свойств гамма-оксимасляной кислоты Анри Лабори удалось создать и в 1960 году внедрить в клиническую практику Франции натриевую соль гамма-оксимасляной кислоты в качестве нового лекарственного средства под наименованием «натрия оксибутират». Параллельно с Анри Лабори во Франции фармакологические свойства гамма-оксимасляной кислоты изучал академик Закусов В.В. в НИИ фармакологии АМН СССР. Благодаря его усилиям «натрия оксибутират» был зарегистрирован в СССР в качестве нового лекарственного средства в 1969 году. В дальнейшем под руководством академика Закусова В.В. в НИИ фармакологии АМН СССР был синтезирован и изучен ряд других солей гамма-оксимасляной кислоты с анионами лития, цезия, рубидия. В этих исследованиях было доказано, что анион способен изменять спектр фармакологических свойств гамма-оксимасляной кислоты. В результате был

разработан и в 1982 году зарегистрирован в СССР в качестве нового лекарственного средства «лития оксибутират» (Любимов Б.И., Яворский А.Н. Лития оксибутират - новый отечественный психотропный препарат. «Новые лекарственные средства», ВНИИМИ, 1982, N 1, С.1-24. Любимов Б.И., Яворский А.Н. Лития оксибутират - препарат с психотропной активностью. «Химико-фармацевтический журнал», 1983, т.17, N 5, С.629- 631).

В последние годы по мере появления новых научных данных о роли гамма-оксимасляной кислоты в регуляции многих функций организма и обобщения опыта широкого применения зарегистрированных в качестве лекарственных средств натриевой и литиевой солей гамма-оксимасляной кислоты в клинической практике можно сделать вывод о перспективности использования других солей гамма-оксимасляной кислоты для создания новых лекарственных средств с новым спектром фармакологической активности.

В связи с вышеизложенным актуальность темы диссертационной работы А.А.Литвинова посвященной изучению церебропротекторных свойств солей гамма-оксимасляной кислоты не вызывает сомнения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации обеспечена методологически и методически правильным соотношением цели, задач исследования и путей их реализации, достаточным объемом экспериментальных данных, адекватно использованными методами статистической обработки результатов.

Выводы и практические рекомендации корректны, соответствуют цели и задачам исследования и отражают фактические результаты проведенной диссертантом экспериментальной работы.

Достоверность полученных результатов, а также положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнения.

Новизна исследования

В диссертационной работе впервые показано наличие выраженной церебропротекторной активности у магния оксибутирата, которая превосходит натрия и лития оксибутират, а также лекарственные препараты сравнения на нескольких моделях ишемического и травматического повреждения головного мозга животных. Впервые в эксперименте проведена комплексная оценка влияния магния оксибутирата на неврологический, поведенческий и психомоторный дефицит в условиях нарушения мозгового кровообращения ишемического и травматического генеза. Впервые выявлена наиболее эффективная церебропротекторная доза магния оксибутирата. Впервые проведен анализ возможных механизмов действия исследуемых солей гамма-оксимасляной кислоты, через которые они реализуют свое церебропротективное действие.

Научная и практическая значимость исследования

Автором впервые был проведен сравнительный анализ церебропротекторной активности солей гамма-оксимасляной кислоты и препаратов сравнения: пирацетам, пикамилон, магния сульфат и кавинтон на нескольких моделях ишемического и травматического повреждения головного мозга животных. Получены данные о способности магния оксибутирата статистически значимо предотвращать развитие патологических процессов, связанных с ишемией головного мозга. Так, было показано, магния оксибутират способен нивелировать явления неврологического, поведенческого, психомоторного и мнестического дефицитов, развивающихся после моделирования как ишемического, так и травматического повреждения головного мозга у животных. Установлена способность магния оксибутирата оказывать положительные изменения биохимических и реологических показателей крови животных после нанесения повреждения, выраженные антигипоксические свойства, способность предотвращать снижение локального мозгового кровотока и отека головного мозга. Указанные фармакологические свойства преобладают у магния оксибутирата по

сравнению с натриевой и литиевой солями гамма-оксимасляной кислоты, а также лекарственными препаратами сравнения пикамилон, магния сульфат, пирацетам и кавинтон. На основе этих результатов экспериментальных исследований диссертант сделал практически значимый вывод о том, что исследуемое соединение магния оксибутират выгодно отличается по профилю церебропротекторной активности от лекарственных препаратов применяемых в клинической практике на сегодняшний день. Полученная в диссертационном исследовании фармакологическая характеристика магния оксибутирата позволяет рекомендовать эту соль гамма-оксимасляной кислоты для дальнейших доклинических исследований с перспективой создания нового лекарственного средства.

Общая характеристика работы

Диссертация А.А. Литвинова оформлена в соответствии с современными требованиями, изложена на 197 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав, выводов и списка литературы, включающего 22 отечественных и 113 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 30 таблицами.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования церебропротекторной активности у солей гамма-оксимасляной кислоты, четко формулирует цель и задачи, приводит данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, подробно описывает методологию исследования, внедрение результатов, связь темы исследования с планом НИР Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России, степень достоверности результатов, личный вклад автора, а также представляет научные положения выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме экспериментальной и клинической фармакологии солей гамма-оксимасляной кислоты, а также солей магния и лития в качестве церебропротекторных средств. Подробно рассмотрена фармакология рецепторов к гамма-оксимасляной кислоте.

Представлены результаты ряда клинических исследований, касающиеся применению магния сульфата в качестве средства для коррекции нарушений мозгового кровообращения. В целом обзор литературы убедительно обосновывает актуальность темы и формулировку задач диссертационного исследования.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов диссертационного исследования. Используемые автором методологические подходы и широкий набор разнообразных и взаимодополняющих друг друга методов исследования позволяют оценить физиологические и биохимические параметры организма подопытных лабораторных животных и в полной мере соответствуют современному уровню развития экспериментальной фармакологии церебропротекторных средств. В качестве важного положительного момента этого раздела диссертации следует отметить, что выполнение экспериментов проводилось в полном соответствии с действующим документом «Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени» опубликованном в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Часть первая (М., 2012). В результате полученные автором результаты могут быть в полном объеме включены в отчет по доклиническому изучению магния оксибутирата как составной части регистрационного досье при представлении нового лекарственного средства для государственной регистрации в Минздрав России.

В последующих четырех главах приведены экспериментальные данные, полученные при изучении церебропротекторных свойств солей гамма-оксимасляной кислоты как при различных режимах дозирования, а также лекарственных препаратов сравнения на моделях неполной, преходящей, фокальной ишемии на фоне эндотелиальной дисфункции, а также травматического повреждения головного мозга. Установлено, что магния оксибутират обладает более выраженной способностью предотвращать

развитие неврологического, психомоторного, поведенческого и мнестического дефицита по сравнению с лекарственными препаратами сравнения и другими солями гамма-оксимасляной кислоты.

В седьмой главе представлены экспериментальные данные которые подтверждают гипотезу о наличие более выраженной церебропротекторной активности у магния оксибутирата. Было показано, что по сравнению с другими солями гамма-оксимасляной кислоты он обладает более выраженными антигипоксическими свойствами, а также способностью предотвращать нарушения биохимической и реологической систем крови животного, формирование дефицита локального мозгового кровотока, эндотелиальной дисфункции и выраженного отека головного мозга.

В восьмой главе приводится подробное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с литературными данными.

Диссертация завершают 8 выводов, основанными на результатах анализа полученных диссертантом экспериментальных данных.

В целом, структура работы и последовательность проведения исследования имеет логический характер, для каждой поставленной задачи найдено эффективное решение.

Соответствие диссертации заявленной научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно следующим пунктам паспорта специальности: 1) Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний. 3) Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток. 4) Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными

средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями с эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека.

Публикации по теме диссертации

Опубликованные в научных изданиях результаты диссертационного исследования и автореферат отражают основные положения диссертации и характеризуют законченность и научную оригинальность работы, а также значение полученных данных для развития фармакологии.

По материалам диссертации в центральной и региональной печати опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований. Опубликованные работы в полной мере отражают структуру, содержание, выводы и рекомендации диссертации.

Результаты диссертационного исследования также обсуждались научным сообществом в программе ряда профильных конференций и семинаров.

Замечания, вопросы и предложения по содержанию и оформлению диссертации

Положительно оценивая результаты квалификационной работы в целом, при знакомстве с текстом диссертации возникают некоторые замечания, вопросы и предложения.

В качестве замечания следует отметить:

В тексте диссертации и автореферата для обозначения изучаемого лекарственного средства использовано только торговое наименование лекарственного препарата «Кавинтон». В научной литературе, как правило, принято использовать Международные непатентованные наименования (МИН) лекарственных средств. Указание МИН «Винпоцетин» в данной работе было бы уместным.

В процессе чтения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Имеются ли в литературе сведения о проведении другими авторами исследований, касающиеся применения магния оксибутирата при нарушениях мозгового кровообращения?

2. Каков фармакологический механизм обнаруженных в диссертационном исследовании различий между церебропротекторной активностью различных солей гамма-оксимасляной кислоты - магния, лития и натрия?

3. Почему в качестве лекарственного препарата сравнения не был использован отечественный нейропротектор «Семакс» - представляющий синтетический гептапептид— аналог фрагмента АКТГ 4-10 (метионил-глутамил- гистидил- фенилаланил- пролил- глицил- пролин) и применяемый в клинической практике в качестве церебропротекторного лекарственного средства.

4. В спектре фармакологического действия гамма-оксимасляной кислоты имеется метаболический эффект реализующийся через повышение уровня соматотропного гормона гипофиза. Насколько значимым является этот фармакологический эффект гамма-оксимасляной кислоты в общем спектре действия магния оксибутирата.

Если этот вопрос в отношении магния оксибутирата не изучался, то в качестве предложения для программы дальнейшего доклинического изучения целесообразно запланировать оценку анаболического действия этого перспективного лекарственного средства.

Сделанные замечания и заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общего положительного мнения о диссертационной работе.

В целом диссертация содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Предложенные автором диссертации решения достаточно аргументированы и оценены по сравнению с другими известными решениями.

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 - изучения фармакодинамики солей гамма-оксимасляной кислоты в качестве перспективных лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения - имеющей важное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов, выводов и рекомендаций работа соответствует современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, определенным пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842), а ее автор - Литвинов Андрей Андреевич - заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Ученый секретарь ФГБУ «Научный центр
средств медицинского применения»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

А. Н. Яворский

Москва, 127051, Россия, г. Москва, Петровский б-р, д. 8

Тел.: +7 (495)214-62-74 E-mail: alexjavorsky@expmed.ru

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования

1. Коробов Н.В., Биченова К.Л., Яворский А.Н. Отечественные инновационные лекарственные средства: статус синтетических пептидных препаратов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 1. С. 98-102.
2. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Радаев С.М., Коробов Н.В., Яворский А.Н. Состояние и перспективы развития гемотерапии в России // Вестник Росздравнадзора. 2011. № 4. С. 56-61.
3. Сюбаев Р.Д., Енгальчева Г.Н., Васильев А.Н., Яворский А.Н. Экспертные критерии доклинической оценки безопасности лекарственной терапии у пожилых пациентов // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 3. С. 40-43.
4. Миронов А.Н., Дудченко В.В., Сакаева И.В., Яворский А.Н. Правовые и методические аспекты формирования номенклатуры лекарственных средств // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 3, С.26-30.
5. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Яворский А.Н., Бунятян П.Д., Меркулов В.А., Миронов А.Н. Оценка факторов риска средств передовой терапии // Безопасность и риск фармакотерапии. 2015. № 1. С. 7