

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ Покровского Михаила Владимировича на диссертацию Хусаиновой Гульнары Хамзаевны на тему «Производные нейроактивных аминокислот как регуляторы функционального состояния митохондрий возбудимых тканей крыс в норме и при экспериментальных патологиях», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 3.3.6.- Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы исследования

Алкогольная интоксикация и стресс являются одними из актуальных медикосоциальных проблем современного общества. Их воздействие на организм лежит в основе развития многих хронических заболеваний, затрагивающих сердечно-сосудистую, нейроэндокринную и пищеварительную системы. Основным механизмом их повреждающего действия связан с развитием окислительного стресса в клетках и изменениями медиаторных систем. Считается, что ключевым и наиболее ранним этапом повреждения клеток является нарушение биоэнергетических функций митохондрий.

В связи с этим перспективным направлением считается разработка препаратов, направленных на предотвращение окислительного повреждения и восстановление нарушенного биоэнергетического баланса клеток.

Диссертация Хусаиновой Гульнары Хамзаевны посвящена изучению влияния производных нейроактивных аминокислоты на показатели функциональной активности митохондрий клеток головного мозга и сердца животных, являющихся перспективными мишенями для разработки препаратов,

ограничивающих повреждающее действие стресса, снижающих негативные последствия алкогольной интоксикации.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Диссертационное исследование Хусаиновой Г.Х. имеет высокую степень научной новизны. Автором впервые изучено влияние 6 производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и 2 производных глутаминовой кислоты (ГК) на показатели функциональной активности митохондрий клеток головного мозга и сердца животных, подвергавшихся острому стрессовому воздействию, хронической и острой алкогольной интоксикации. Выявлены 2 соединения- фенотропил и салифен, оказывающие наиболее выраженное положительное действие на показатели функциональной активности митохондрий в норме и при экспериментальных патологиях. Салифен и фенотропил значительно повышали скорость АДФ-стимулированного потребления кислорода и показатели дыхательного контроля при окислении субстратов I и II комплексов цепи переноса электронов. Была выявлена зависимость эффекта от концентрации исследуемых соединений. Все экспериментальные данные подвергнуты адекватной статистической обработке. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований.

Структура и оформление диссертации

Работа изложена на 181 странице, проиллюстрирована 58 рисунками и 17 таблицами. Включает в себя разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты автора, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы содержащий 240 источников (50 отечественных и 190 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность темы диссертации и степень ее разработанности, четко сформулированы цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, а также сведения о публикациях основных результатов и возможностях их внедрения.

В первой главе проведен анализ современных литературных данных по теме диссертации, 168 из 240 источников содержат материалы исследований последних 10 лет. Представлены механизмы повреждения клеточных структур при стрессе и алкогольной интоксикации и возможные пути их фармакологической коррекции.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. В экспериментах было использовано 204 крыс линии Wistar, условия содержания которых и протоколы проведения испытаний соответствовали требованиям методических руководств и нормативной документации. Для моделирования окислительного повреждения *in vitro*, к суспензии митохондрий добавляли окислитель - трет-Бутилгидропероксидом. Острый стресс был смоделирован путем подвешивания животных за дорсальную шейную складку на 24 часа. Острую и хроническую алкогольную интоксикацию животных вызывали пероральным введением раствора этанола. Извлечение митохондрий из клеток печени, головного мозга и сердца крыс автор осуществлял методом дифференциального центрифугирования. Влияние производных ГАМК и ГК на показатели функциональной активности митохондрий изучено полярографическим методом с использованием платинового электрода закрытого типа и полярографа Oxytherm system. Определение интенсивности процессов ПОЛ произведено по концентрации малонового диальдегида (вторичного продукта ПОЛ) и активности антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГлП)) в выделенных суспензиях митохондрий.

Использованные автором методы современны, решают задачи, поставленные в диссертационном исследовании.

В третьей главе приведены результаты исследования влияния производных ГАМК и ГК на показатели функциональной активности и антиоксидантный статус митохондрий клеток головного мозга и сердца животных в норме и при экспериментальных патологиях. На первом этапе исследования был произведен скрининг среди производных ГАМК и ГК

веществ, оказывающих наиболее выраженное защитное действие на поврежденные и интактные митохондрии и выявлены соединения лидеры: фенотропил и салифен. Салифен и фенотропил в большей степени повышали скорость стимулированного дыхания (состояние V3 по Чансу) и показатель дыхательного контроля при окислении субстратов I и II комплексов цепи переноса электронов, при относительно невысоких значениях скорости потребления кислорода после истощения АДФ (состояние V4 по Чансу). В результате проведенного анализа была установлена зависимость доза-эффект для фенотропила и салифена в диапазоне концентраций 1×10^{-7} М до 1×10^{-5} М. Фенотропил и салифен, добавленные к митохондриям, выделенным из головного мозга и сердца стрессированных животных, повышали скорость V3 и коэффициент дыхательного контроля. Фенотропил (25 мг/кг) и салифен (15 мг/кг), введенные животным до моделирования острого иммобилизационно-болевого стресса и после алкогольной интоксикации, препятствовали снижению скорости стимулированного дыхания и коэффициента дыхательного контроля. Активность ферментов антиоксидантной системы под действие салифена и фенотропила повышалась, в то время как концентрация продуктов ПОЛ снижалась.

По результатам диссертации сформулировано 5 выводов и 3 пункта практических рекомендаций, которые вытекают из содержания работы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Большой объем представленных экспериментальных данных, их статистическая обработка, описание и анализ позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а выводы и практические рекомендации обоснованными.

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы и оформлен в соответствии с современными требованиями.

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 6 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. Почему в качестве препаратов сравнения для экспериментов *in vitro* выбирали кверцетин, а в экспериментах *ex vivo* фенибут и милдронат?
2. При инкубировании некоторых производных ГАМК и ГК с интактными митохондриями печени наблюдалось снижение скорости стимулированного дыхания. С чем это может быть связано?
3. На чем был основан выбор дозы исследуемых соединений и препаратов сравнения?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Хусаиновой Гульнары Хамзаевны на тему «Производные нейроактивных аминокислот как регуляторы функционального состояния митохондрий возбудимых тканей крыс в норме и при экспериментальных патологиях», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной задачи экспериментальной и клинической фармакологии, состоящей в поиске соединений, ограничивающих негативное влияние повреждающих факторов на митохондрии клеток головного мозга и сердца.

По актуальности темы, методическому уровню, объему выполненных работ, новизне и научно-практической ценности работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым действующим «Положением о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ 24 сентября 2013 г. №842 с изменениями Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней») к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Хусаинова Г.Х.

заслуживает присвоения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармакологии

и клинической фармакологии ФГАОУ

ВО «Белгородский государственный

национальный исследовательский университет»

Минобрнауки РФ, доктор медицинских наук,

профессор

Покровский Михаил Владимирович

Подпись М.В. Покровского заверяю

Личную подпись
удостоверяю
Ведущий специалист
по кадрам управления
по развитию
персонала и
кадровой работе

Покровский М.В.
Михаил Владимирович
24 10



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 308007, Российская Федерация, г. Белгород, ул. Победы, 85

Тел: (4722) 30-12-11, E-mail: Info@bsu.edu.ru

www.bsu.edu.ru

СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Хусаиновой Гульнары Хамзаевны «Производные нейроактивных аминокислот как регуляторы функционального состояния митохондрий возбудимых тканей крыс в норме и при экспериментальных патологиях», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Членом экспертного совета ВАК не являюсь

О месте и дате защиты информирован.

« 09 » 09 2022 г.



Подпись

Подпись доктора медицинских наук, профессора Михаила Владимировича Покровского «удостоверяю».

308007, г. Белгород, ул. Победы, 85

Тел: (4722) 30-12-11,

Адрес электронной почты:

Info@bsu.edu.ru



Сведения

об официальном оппоненте по диссертации Хусаиновой Гульнары Хамзаевны «Производные нейроактивных аминокислот как регуляторы функционального состояния митохондрий возбудимых тканей крыс в норме и при экспериментальных патологиях», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Ф.И.О. оппонента	Покровский Михаил Владимирович
Ученая степень	доктор медицинских наук
Шифр и наименования специальностей, по которым защищена диссертация	3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.
Ученое звание	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ
Занимаемая должность	заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Почтовый индекс и адрес	308007, г. Белгород, ул. Победы, 85
Телефон	(4722)30-12-11
Адрес электронной почты	mpokrovsky@yandex.ru
Список основных публикаций официального оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных журналах за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Покровский М. В. 3-(1Н-бензимидазол-2-ил) -1, 2, 2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, обладающая кардиопротекторной активностью/ М. В. Покровский, В. П. Чуев, А. А. Бузов – 2018. 2. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксиникотиновой кислоты при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии / Л. М. Даниленко, М. В. Покровский, А. П. Довгань //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – №. 1. – С. 90-96. 3. Тверской А. В. Церебропротекторные эффекты карбамилированного дарбэпоэтина

на четырехсосудистой модели ишемии-реперфузии головного мозга крыс / А. В. Тверской, О. В.Щеблыкина, П. Д. Колесниченко, Д. В.Щеблыкин, А. В.Нестеров, Н. И.Нестерова, М. В. Покровский//Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. – №. 5. – С. 10-13.

4. Пученкова О. А. Изучение антиатеросклеротической и эндотелиопротективной активности пептидных агонистов гетерорецептора ЕроR/CD131 / О. А. Пученкова, С. В. Надеждин, Солдатов, В. О., Жученко, М. А., Коршунова, ... & М. В. Покровский //Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – №. 2.

Проректор по науке и инновациям НИУ «БелГУ» Репников Н.И.

«09» сентября 2022г.

