

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе Федерального
Государственного бюджетного образовательное
учреждение высшего образования «Кубанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, д.м.н., профессор

А.Н. Редько

«24» октября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Кубанский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации на диссертационную работу Хусановой 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 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

В патогенезе большинства сердечно-сосудистых, нейродегенеративных,
эндокринных и других заболеваний лежат нарушения функций и целостности
митохондрий.

Митохондрии представляют собой «энергетический центр клетки» и являются
ключевыми цитоплазматическими органеллами, необходимыми для
физиологического функционирования и выживания клеток. Они осуществляют
важнейшую для клеточной биоэнергетики реакцию фосфорилирования АДФ с

образованием АТФ за счет энергии окисления органических соединений, служащих субстратами окисления. Повреждение митохондрий может приводить к интенсификации свободнорадикальных процессов, нарушению важнейших обменных процессов, развитию гипознергетического состояния в клетке, индуцировать аптопоз. К факторам, вызывающим развитие митохондриальной дисфункции можно отнести алкогольную интоксикацию и воздействие чрезмерного по силе и времени стресса. Наиболее чувствительны к повреждению митохондрий органы, нуждающиеся в большом количестве энергии – сердце и мозг. Известно, что под влиянием стресса и этанола в миокарде и мозге уменьшается количество и активность митохондриальных окислительных ферментов, в том числе ферментов цикла Кребса, снижается сопряженность процессов окисления и фосфорилирования, угнетается β -окисление свободных жирных кислот и резко активируется процесс их перекисного окисления с образованием активных форм кислорода, что оказывает выраженное повреждающее действие на мембраны нейронов и кардиомиоцитов.

В связи с этим, перспективным направлением современной фармакологии является поиск веществ, препятствующих развитию митохондриальной дисфункции, направленных на восстановление нарушенного энергетического баланса в клетке, коррекцию и ограничение повреждающего действия этанола и стресса.

Согласно данным многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов, производные ГАМК и глутаминовой кислоты обладают кардио- и церебропротекторным действием, ограничивают процессы ПОЛ в кардиомиоцитах, повышают активность антиоксидантных ферментов, улучшают функциональную активность митохондрий.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Хусаиновой Гульнары Хамзаевны, посвященного изучению влияния производных ГАМК и ГК на показатели функциональной активности митохондрий в норме и при экспериментальных патологиях, не вызывает сомнений.

Новизна исследования и полученных данных

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны. Автором впервые было проведено комплексное исследование влияния производных ГАМК и глутаминовой кислоты на показатели функциональной активности и антиоксидантный статус митохондрий клеток головного мозга и сердца животных в условиях алкогольной интоксикации и острого иммобилизационно-болевого стресса. Среди изучаемых соединений наиболее выраженное защитное действие на митохондрии в условиях *in vitro* и при моделировании экспериментальной патологии оказывали салифен и фенотропил. Установлена зависимость фармакологического эффекта от дозы исследуемых веществ. Салифен и фенотропил статистически значимо повышали показатели функциональной активности и антиоксидантный статус митохондрий клеток головного мозга и сердца алкоголизованных и стрессированных животных.

Теоретическая и практическая значимость исследования

По своей направленности и содержанию диссертационная работа является фундаментальным исследованием, результаты которого вносят существенный вклад в представления о патогенезе митохондриальной дисфункции и клеточного повреждения при алкогольной интоксикации и истощающем стрессе. Выявленное защитное действие изучаемых веществ на поврежденные митохондрии может служить основой для дальнейшего поиска среди производных нейроактивных аминокислот веществ, оказывающих кардио- и церебропротекторное действие путем восстановления нарушенного биоэнергетического баланса клеток. Можно заключить, что автором успешно развита концепция - «митохондриальная дисфункция как мишень фармакологического воздействия».

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре теоретической биохимии с курсом клинической биохимии, кафедре фармакологии и фармации ИНМФО, кафедре фармакологии и биоинформатики.

Структура и оформление диссертации

Диссертационное исследование изложено на 181 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 58 рисунками и 17 таблицами. Диссертация построена по традиционному типу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающей 240 источников, из которых 50 отечественных и 190 зарубежных авторов.

В первой главе автором представлен обзор литературных данных по изучаемой проблеме. Подробно описаны механизмы развития митохондриальных патологий под воздействием алкогольной интоксикации и стресса. Приведены данные о вероятных путях предотвращения и ограничения повреждения митохондрий с помощью фармакологических соединений. Особый акцент сделан на производные нейроактивных аминокислот - соединения, способные улучшать нарушенный биоэнергетический баланс клеток, возникающий в результате вторичной митохондриальных дисфункций.

Во второй главе подробно описаны используемые в диссертационной работе материалы и методы исследования. Влияние производных ГАМК и ГК на показатели функциональной активности и антиоксидантный статус интактных и поврежденных митохондрий было изучено в условиях *in vitro* и *ex vivo*. Острый иммобилизационно-болевой стресс автор смоделировал путем подвешивания крыс за дорсальную шейную складку зажимом Кохера на 24 часа. Моделирование острой алкогольной интоксикации осуществлялось путем перорального введения 32% раствора этанола за 10 часов до декапитации животных. При хронической алкогольной интоксикации производилась замена питьевой воды 10% этиловый спирт в течение 24-х недель. Окислительное повреждение в условиях *in vitro* производилось трет-бутилгидропероксидом (ГПТБ). Выделение митохондрий из печени, головного мозга и сердца осуществлялось дифференциальным

центрифугированием. Дыхательная функция митохондрий была изучена автором полярографическим методом. В выделенной суспензии митохондрий проводилось определение белка по методу Лоури, концентрации продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов. Исследование проведено на 204 крысах линии *Wistar* (самцы и самки) массой 230-350 г. Для изучения было отобрано 376 образцов органов (172 сердца, 172 головного мозга и 32 печени), из которых выделяли суспензию митохондрий.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v.12.5.

В третьей главе представлены результаты проведенного скрининга, направленного на выявление среди производных ГАМК и глутаминовой кислоты веществ, оказывающих наиболее выраженное положительное действие на поврежденные митохондрии. Установлено, что препараты - лидеры (фенотропил и салифен) в диапазоне концентраций 1×10^{-7} М до 1×10^{-5} М дозозависимо повышают показатели функциональной активности митохондрий клеток печени. Наиболее эффективной концентрацией в диссертационной работе была 1×10^{-5} М. Воздействие ГПТБ приводило к снижению показателя V3 и коэффициента дыхательного контроля (ДК) во всех метаболических состояниях, при этом салифен, фенотропил и фенибут введенные в суспензию митохондрий в концентрации 1×10^{-5} М повышали показатели V3 и ДК. В экспериментах *ex vivo*, фенотропил в дозе 25 мг/кг и салифен в дозе 15 мг/кг повышали скорость АДФ-индуцированного дыхания, при относительно низких значениях показателя V4, что приводило к повышению коэффициента ДК в митохондриях, выделенных из клеток головного мозга и сердца животных, подвергавшихся острой и хронической алкогольной интоксикации, острому иммобилизационно-болевого стрессу. Продемонстрирована способность салифена и фенотропила снижать выраженность процессов ПОЛ в митохондриях клеток головного мозга и сердца животных на фоне алкогольной интоксикации и острого иммобилизационно-болевого стресса, что выражается в снижении концентрации малонового диальдегида. В митохондриях головного мозга и сердца

животных, которым до моделирования экспериментальной патологии вводили фенотропил и салифен наблюдается повышение активности ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутаза, каталазы и глутатионпероксидазы. Активность фермента сукцинатдегидрогеназы, служащего одним из критериев выраженности гипоксии под действием исследуемых веществ повышалась, что может свидетельствовать об улучшении митохондриального дыхания.

В главе «**обсуждение**» автором представлен анализ полученных данных и их сопоставление с современными литературными данными отечественных и зарубежных исследователей.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, согласуются с целью и задачами исследования, основываются на результатах, полученных в ходе выполнения диссертационной работы. Достоверность последних подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием высокотехнологичного оборудования и современных методов исследования, корректной статистической обработкой результатов с применением соответствующих критериев и предварительной проверкой выборок на нормальность распределения.

Основные результаты диссертации отражены в автореферате и опубликованы в 14 печатных работах, 6 из опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. После моделирования хронической алкогольной интоксикации животным экспериментальной группы в течение 2 недель вводили исследуемые вещества

и препарат сравнения - милдронат. Почему был выбран именно такой курс «лечения» животных?

2. В работе указано, что выделение митохондрий проводилось методом дифференциального центрифугирования. Установлено ли, что в выделенной суспензии были точно митохондрии?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не снижают ценности работы.

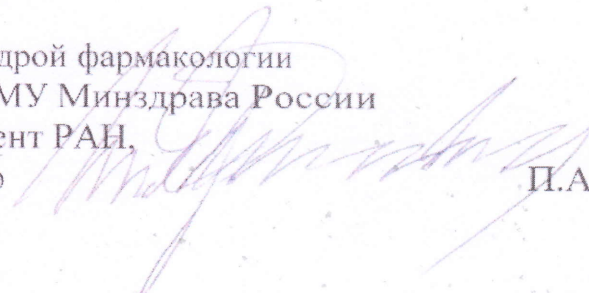
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Хусаиновой Гульнары Хамзаевны на тему «Производные нейроактивных аминокислот как регуляторы функционального состояния митохондрий возбудимых тканей крыс в норме и при экспериментальных патологиях», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Островского Олега Владимировича при научном консультировании доктора биологических наук Перфиловой Валентины Николаевны и представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет 21.2.005.02 при Волгоградском государственном медицинском университете, является завершенной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи фармакологии - поиск веществ, способных предотвращать развитие митохондриальных патологий под действием повреждающих агентов. 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.

Настоящий отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры фармакологии и кафедры фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от «21» октября 2022 г.).

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор

 П.А. Галенко-Ярошевский

350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

тел. +7(861)268-36-84

Адрес электронной почты: korpus@ksma.ru





ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. (861) 268-36-84 факс (861) 268-15-95 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

№ 6/Н от "29" августа 2022г.

на № 6/Н от "29" августа 2022г.

Председателю
диссертационного совета 21.2.005.02
при ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
академику РАН В.И. Петрову
400131, г. Волгоград,
пл. Павших борцов, д.1

Согласие выступить в качестве ведущей организации

Уважаемый Владимир Иванович!

Настоящим письмом федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает свое согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертационной работе Хусаиновой Гульнары Хамзаевны на тему «Производные нейроактивных аминокислот как регуляторы функционального состояния митохондрий возбудимых тканей крыс в норме и при экспериментальных патологиях», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Приложения:

1. Сведения о ведущей организации.
2. Список публикаций работников ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России по теме диссертации Г.Х. Хусаиновой в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет.

Проректор
по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Зав. кафедрой фармакологии
П.А. Галенко-Ярошевский
8 (928) 429-21-22



А.Н. Редько



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. (861) 268-36-84 факс (861) 268-15-95 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

№ БН от "29" августа 2022г.

на № Б/Н от "29" августа 2022г.

В диссертационный совет 21.2.005.02
при ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
г. Волгоград, 400131
пл. Павших борцов, д.1.
В аттестационное дело Хусаиновой Г.Х.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по диссертации Хусаиновой Гульнары Хамзаевны на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Производные нейроактивных аминокислот как регуляторы функционального состояния митохондрий возбудимых тканей крыс в норме и при экспериментальных патологиях» по научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г.Волгоград, пл. Павших борцов, д.1, тел. (8442) 38-50-05, адрес электронной почты: post@volgmed.ru)

Полное сокращенное название ведущей организации	и	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
---	---	--

Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Алексееенко Сергей Николаевич ректор, доктор медицинских наук
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя руководителя ведущей организации	Редько Андрей Николаевич проректор по научной работе, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Галенко-Ярошевский Павел Александрович доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология) профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии
Список основных публикаций работников ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Демко И. В. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии / И. В. Демко, Е. А. Собко, И. А. Соловьева, //Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – №. 1. – С. 107-117. 2. Попов К. А. Прооксидантное preconditionирование ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте / К. А. Попов, И. М. Быков, И. Ю.Цымбалюк, //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17. – №. 1. – С. 56-59. 3. Столярова А. Н. Влияние трет-бутил гидропероксида на развитие ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте / А. Н. Столярова, Е. Е. Есауленко, И. М. Быков, //биохимия XXI века. – 2021. – С. 219-223. 4. Bogus S. K. 2-phenyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-indole hydrochloride (SS-68): antiarrhythmic and cardioprotective activity and Its molecular mechanisms of action / S. K. Bogus, P. A. Galenko-Yaroshevsky, K. F. Suzdalev // Research Results in Pharmacology. 2018. Т. 4. № 2. С. 133-150. 5. Mikhaylovich B. I. Characterization of the metabolic disorders in rats with alloxan-induced diabetes and chronic alcoholic intoxication/ B.I.Mikhaylovich, P. K.Andreevich, B.H.Panaetova //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – №. 3. – С. 511-515. 6. Ravaeva M. Y. The role of catecholamines,

	melatonin and nitric oxide in the mechanisms of stress damage to the body / M.YRavaeva, I.V.Cheretaev, P.A. Galenko-Yaroshevsky //IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – IOP Publishing, 2021. – Т. 853. – №. 1. – С. 012014.
--	--

Адрес ведущей организации

Индекс	350063
Объект	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Город	Краснодар
Улица	Митрофана Седина
Дом	4
e-mail	corpus@ksma.ru
Телефон	+7(861) 268-36-84
Web- сайт	http://www.ksma.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 №662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Проректор
по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Редько

Зав. кафедрой фармакологии
П.А. Галенко-Ярошевский
8 (928) 429-21-22

