

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России на диссертацию Мaziной Натальи Валерьевны «Церебро– и эндотелиопротекторные свойства ароматических производных ГАМК и глутаминовой кислоты при моделировании ишемии головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских 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

Широкая распространённость цереброваскулярных расстройств и угрожающая тенденция к её дальнейшему нарастанию является глобальной проблемой современного здравоохранения. Это связано с тем, что нарушения мозгового кровообращения (НМК) занимают одну из лидирующих позиций в современной структуре причин инвалидизации и смертности населения. В первую очередь это касается людей пожилого и старческого возраста, численность которых на протяжении последнего десятилетия непрерывно увеличивается. Особая уязвимость представителей данных возрастных групп к НМК в значительной степени связана с закономерным развитием гипогонадных состояний на поздних этапах жизни. Прежде всего, это касается женщин, которые представляют большую часть людей пожилого и старческого возраста. Еще в 1976 г. во Фремингемском исследовании было показано, что у женщин в постменопаузе в 2,6 раза увеличивается частота развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с женщинами того же возраста в пременопаузе из-за дефицита эстрогенов и прогестерона, что может способствовать развитию ЭД. Эффективность используемых препаратов для лечения НМК на фоне недостаточности половых гормонов (НПГ) может существенно снижаться. Такая возможность является дополнительным аргументом, иллюстрирующим острую необходимость изыскания новых подходов к фармакотерапии НМК и, в частности, разработки новых лекарственных средств для эффективного и

безопасного лечения цереброваскулярных заболеваний. Это в полной мере относится к диссертационной работе Мaziной Натальи Валерьевны, которая сосредоточила свои усилия на изучении церебро- и эндотелиопротекторных свойств ароматических производных ГАМК и глутаминовой кислоты при моделировании ишемии головного мозга. Тема исследования безусловно актуальна.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертационном исследовании автором впервые изучено церебропротекторное действие 6 новых производных ГАМК и глутаминовой кислоты с ароматическими заместителями и на различных моделях (обратимой 10-минутной и необратимой одномоментной билатеральной окклюзии общих сонных артерий, фокальной ишемии головного мозга). Выявлено новое соединение β -пиридил ГАМК- РГПУ-195, обладающее высоким терапевтическим потенциалом как церебро- и эндотелиопротектор при нарушениях мозгового кровообращения у животных с НПГ.

При проведении экспериментов было оценено его положительное влияние на выживаемость животных, сохранность уровня мозгового кровотока, вазодилатирующую функцию эндотелия, неврологический, поведенческий статус животных, показатели процессов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной системы, а также, показатели агрегации и свёртываемости крови. Впервые показано, что β -пиридил ГАМК в условиях фокальной ишемии головного мозга на фоне НПГ по церебро- и эндотелиопротекторной активности превосходит препараты сравнения фенибут и кавинтон.

Научная и практическая значимость исследования

В ходе диссертационной работы проведена сравнительная оценка церебропротекторных свойств производных ГАМК и глутаминовой кислоты с различными ароматическими заместителями. Выявлено наиболее перспективное, для дальнейшего изучения соединение РГПУ-195 в

эффективной дозе. Обоснована необходимость дальнейшего поиска в ряду производных ГАМК и глутаминовой кислоты, имеющих ароматические заместители, веществ для лечения НМК. Полученные автором данные, свидетельствуют о целесообразности углубленного доклинического исследования с целью разработки на его основе лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения на фоне НПП.

Практическая значимость подтверждается использованием в учебном процессе полученных в работе данных на кафедре фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ и химиками-синтетиками Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург) при целенаправленном синтезе и поиске химических соединений, обладающих церебро- и эндотелиопротекторным действием.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования представляют интерес для широкого круга специалистов-фармакологов, клинических фармакологов, неврологов и психиатров. Полученные данные могут быть использованы для планирования дальнейших углубленных доклинических исследований РГПУ-195 с целью возможной последующей организации РГПУ-195 клинических испытаний данного средства. Материалы диссертационной работы Мaziной Натальи Валерьевны могут использоваться в учебном процессе на кафедрах фармакологии.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов

Исследование проведено на высоком современном методическом уровне. Используются методики и оборудование, адекватные поставленным задачам, результаты получены в экспериментах, выполненных на достаточном количестве животных. Полученные результаты обработаны с

использованием современных методов статистического анализа (пакета статистических программ Biostat) и не вызывают сомнений. Материалы работы были представлены на ряде научных форумов и 14 опубликованных работ (в том числе 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК), которые полностью отражают содержание диссертационной работы.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 164 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 30 рисунками и 22 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов (глава 2), экспериментальных исследований (3-5 глава), обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 175 отечественных и 104 зарубежных источников.

Введение содержит основные структурные элементы, отвечающие требованиям ГОСТ Р 7.0.11 – 2011: обоснование актуальности темы диссертационного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы, положения, выносимые на защиту, реализация результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора.

В обзоре литературы представлены современные данные отечественных и зарубежных источников по изучению патогенеза нарушений мозгового кровообращения, роли эндотелиальной дисфункции и взаимосвязи с недостаточностью половых гормонов. Рассмотрены возможные варианты коррекции данных состояний, включая эндотелиальную дисфункцию.

В главе «Материалы и методы» описаны методики исследований и способы статистической обработки полученных данных. Имеется информация о формируемых группах и схемах введения исследуемых

соединений. Используются различные модели нарушений мозгового кровообращения (1) модель обратимой 10-минутной билатеральной окклюзии общих сонных артерий (Мирзоян Р.С., 2003); 2) необратимой одномоментной билатеральной окклюзией общих сонных артерий у крыс (Yamamoto M. et al., 1983), 3) метод моделирования фокальной ишемии головного мозга, вызванной необратимой окклюзией средней мозговой артерии (Koizumi J. et al., 1986). Логично выстроен алгоритм проведения исследования, все методики и применяемые тест-системы отвечают современным требованиям и соответствуют рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств, раздел «Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения» составленных Р.С. Мирзояном, М.Б. Плотниковым, Т.С. Ганьшиной, А.В. Топчаном, Г.А. Чернышевой (под редакцией А.Н. Миронова).

С третьей, четвёртой и пятой главах представлены результаты собственного исследования, в которых среди 6 новых производных ГАМК и глутаминовой кислоты было выделено соединение РГПУ-195, проявляющее более выраженные церебро- и эндотелиопротекторные свойства при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга, в условиях необратимой окклюзии ОСА и фокальной ишемии головного мозга на фоне гипоестрогениндукцированной эндотелиальной дисфункции.

Завершает автор представление полученных результатов их обсуждением последовательно и логично, 6 выводами и практическими рекомендациями, основанными на полученных данных и результатах их анализа.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, построен по традиционному плану. Принципиальных замечаний по содержанию автореферата и его оформлению нет.

Заключение

Диссертация Мaziной Натальи Валерьевны «Церебро- и эндотелиопротекторные свойства ароматических производных ГАМК и глутаминовой кислоты при моделировании ишемии головного мозга» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с изучением церебро- и эндотелиопротекторной активности новых производных ГАМК и глутаминовой кислоты, с ароматическими заместителями. В результате чего выделено высокоактивное соединение РГПУ-195 (β - пиридил ГАМК), перспективное для разработки на его основе лекарственного средства для лечения цереброваскулярных расстройств у пациентов с недостаточностью половых гормонов.

Таким образом, по актуальности, уровню выполненного исследования, новизне, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Н.В. Мaziной полностью соответствует критериям, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., которым должны соответствовать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №12, от 30.05.2016)

Заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Волчегорский

служебный адрес - 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64
телефон - 89127751736
e-mail: volcheg@yandex.ru

Публикации близкие к теме диссертации

1. Волчегорский. И.А. Влияние отечественных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к гипоксии, расстройства углеводного обмена и условнорефлекторное обучение при аллоксановом диабете / И.А. Волчегорский, Л.М. Рассохина, И.Ю. Мирошниченко // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2. – С. 50-51.
2. Волчегорский, И.А. Церебропротективное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете / И.А. Волчегорский, Л.М. Рассохина, И.Ю. Мирошниченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 6. – С. 50-61.
3. Волчегорский И.А., Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой церебральной ишемии в эксперименте / Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М., Пряхина К.Е., Малкин М.П., Калугина А.В.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 12. С. 123-127.
4. Волчегорский И.А, Мальцева Н.В.,Шемяков С.Е. Взаимосвязь активности моноаминоксидазы б и количества астроцитов в развивающемся мозге человека / Морфологические ведомости. 2015. № 4. С. 9-145.
5. Волчегорский И.А., Влияние эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете у мышей/
Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Пряхина К.Е.// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 9. С. 17-22.