

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Мазиной 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 избранной темы диссертационной работы

Несмотря на большой арсенал лекарственных средств, применяемых в медицинской практике при острых нарушениях мозгового кровообращения, процент инвалидизации и смертности пациентов с этой тяжелой патологией не имеет тенденции к уменьшению. В исследованиях отечественных и зарубежных фармакологов было доказано, что производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутаминовой кислоты, обладают нейропротекторными, вазодилатирующими, эндотелиопротекторными, гипотензивными, антиоксидантными, антиагрегантными фармакологическим действием за счет чего они могут положительно влиять на многие патогенетические звенья развития нарушений мозгового кровообращения. Одним из важных механизмов нарушений мозгового кровообращения является развитие эндотелиальной дисфункции. В этой связи представляется перспективным поиск среди вновь синтезированных производных ГАМК и глутаминовой кислоты новых фармакологически активных веществ с церебро- и эндотелиопротекторными свойствами.

Исходя из вышеизложенных аргументов, тему диссертационной работы Н.В. Мазиной, посвященной поиску фармакологически активных веществ с

церебро- и эндотелиопротекторными свойствами среди новых ароматических производных ГАМК и глутаминовой кислоты с следует считать актуальной.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав исследований, выводов и списка литературы, включающего отечественные и зарубежные источники. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 30 рисунками, список литературы включает 175 отечественных и 104 зарубежных источников.

Диссертация построена по традиционному формату.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы цель, задачи исследования, приведены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы.

В первой главе «Обзор литературы» приведены статистические данные о распространённости сосудистой патологии нервной системы и описаны основы фармакотерапии этой патологии. Приведены результаты научных исследований доказывающих важную роль эндотелиальной дисфункции и её взаимосвязь с недостаточностью половых гормонов и нарушениями мозгового кровообращения, из чего логично вытекает авторская концепция общего замысла, построения плана и формулировка цели и задач диссертационного исследования.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. Диссертант логично и лаконично описывает использованные в работе экспериментальные методы для изучения церебро- и эндотелиопротекторной активности исследуемых соединений, формирование групп животных и режимы введения исследуемых фармакологических веществ, а также методы статистической обработки полученных числовых данных.

В третьей главе автором приведены экспериментальные данные по изучению церебропротекторных свойств новых соединений синтезированных

на основе ГАМК и глутаминовой кислоты с ароматическими заместителями при их однократном профилактическом введении на различных экспериментальных моделях: ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга и при неполной ишемии, вызванной необратимой перевязкой общих сонных артерий лабораторных животных.

В четвертой главе представлены данные о влиянии новых соединений синтезированных на основе ГАМК и глутаминовой кислоты с ароматическими заместителями в различных дозах на выживаемость животных и неврологический, мнестический, когнитивный дефицит после моделирования патологии путём билатеральной окклюзии общих сонных артерий.

В пятой главе описаны результаты изучения церебро- и эндотелиопротекторных свойств отобранного на основании ранее проведенных экспериментов фармакологического вещества с лабораторным шифром РГПУ-195 при курсовом лечебном применении на модели фокальной ишемии головного мозга на фоне эндотелиальной дисфункции, связанной с недостаточностью половых гормонов у крыс. На основании полученных данных обсуждаются вероятные механизмы нейро- и эндотелиопротекторного действия исследуемого фармакологического вещества под лабораторным шифром РГПУ-195: влияние на уровень мозгового кровотока, влияние на эндотелиозависимую вазодилатацию, биохимические показатели крови (утилизацию глюкозы, супероксиддисмутазу, каталазу и др.), агрегацию тромбоцитов, плазменный гемостаз, а также противоотечное действие.

В главе «Обсуждение результатов» автор анализирует полученные данные, сопоставляя их с имеющимися литературными и проведёнными ранее исследованиями.

Диссертацию завершают 6 выводов, основанных на результатах анализа экспериментальных данных полученных диссертантом.

В тексте диссертационной работы все фактические результаты представлены в таблицах и рисунках, явившихся основой для сравнительного анализа и формулировки основных положений исследования.

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

Автореферат отражает основное содержание диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

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

Исследование было проведено с участием достаточного количества экспериментальных животных. Все полученные в экспериментах на животных фактические данные были подвергнуты статистической обработке с использованием адекватных поставленным задачам методов и их достоверность не вызывает сомнения. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы анализом большого массива экспериментальных данных полученных с применением надежных фармакологических методов.

Новизна исследования состоит в полученных автором новых научных данных о церебропротекторном фармакологическом действии ряда новых производных ГАМК и глутаминовой кислоты с ароматическими заместителями. Впервые выявлено и рекомендовано для дальнейшего изучения новое фармакологическое вещество под лабораторным шифром РГПУ-195, оказывающее выраженное церебро- и эндотелиопротекторное действие при фокальной ишемии головного мозга. Эффект вещества под лабораторным шифром РГПУ-195 выражается в позитивном влиянии на выживаемость животных, процессы обучения и памяти, неврологическое

состояние, уровень мозгового кровотока, вазодилатирующую функцию эндотелия, процессы перекисного окисления липидов, параметры гемостаза.

Научная и практическая значимость полученных соискателем результатов

Полученные в работе Мaziной Н.В. результаты имеют научное и практическое значение.

Научная значимость работы состоит в том, что полученные при выполнении диссертации результаты, позволили автору сделать обоснованное заключение о перспективности доклинического изучения вещества под лабораторным шифром РГПУ-195 в качестве нового лекарственного средства для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения.

Прикладное значение диссертационной работы состоит в том, что на основе полученных положительных результатов даны рекомендации по направленному химическому синтезу и дальнейшему поиску активных веществ в ряду производных ГАМК и глутаминовой кислоты перспективных для коррекции нарушений мозгового кровообращения.

Полученные в работе научные результаты используются в учебном процессе на кафедре фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета, в исследованиях направленных на создание инновационных отечественных лекарственных средств проводимых в НИИ Фармакологии при Волгоградском государственном медицинском университете, а также в Российском государственном педагогическом университете им. А.И. Герцена (г. Санкт-Петербург) при целенаправленном синтезе и поиске химических соединений, обладающих церебро- и эндотелиопротекторным действием.

Общий итог диссертационного исследования Мaziной Н.В. состоит в том, что в результате экспериментального поиска найдена, изучена и предложена для включения в план доклинических исследований новая

молекула фармакологически активного вещества под лабораторным шифром РГПУ-195 обладающего церебропротекторным и эндотелиопротекторным действием, имеющего перспективу создания на его основе инновационного лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения.

Публикации по теме диссертации

Основные положения диссертационной работы достаточно полно представлены в научной печати. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания и вопросы по содержанию и оформлению диссертации

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

В качестве замечаний следует отметить:

1. По тексту работы встречаются единичные стилистические ошибки, неудачные выражения, а также не совсем корректные названия рисунков и таблиц.
2. В литературном обзоре возможно имело смысл более подробно отразить перспективы применения лекарственных средств - эндотелиопротекторов при нарушениях мозгового кровообращения.

По ходу прочтения диссертации возникло несколько вопросов:

1. В качестве препаратов сравнения в ваших экспериментах были использованы лекарственные средства фенибут и кавинтон. Обладают ли эти лекарственные средства доказанными в эксперименте эндотелиопротекторными свойствами? Ведь выбор препарата сравнения

играет ключевую роль, когда речь идет о выявлении данных свойств у новых веществ - производных ГАМК и глутаминовой кислоты.

2. Что явилось теоретической предпосылкой для выбора в качестве объектов Вашего исследования именно этих соединений - ароматических производных ГАМК и глутаминовой кислоты?

3. В работе в качестве прямого показателя фармакологического эффекта исследованных веществ оценивается концентрация циркулирующих эндотелиоцитов. Имеются ли установленные референсные значения этого лабораторного показателя? Какова трудоемкость и чувствительность этого показателя по сравнению с другими тестами?

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

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 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.
2. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах химических веществ, проведение направленного синтеза и скрининга фармакологических веществ.
3. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях а также на культурах клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мазиной 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 – поиск новых фармакологических веществ для лечения нарушений мозгового кровообращения среди производных ГАМК и глутаминовой кислоты - имеющей важное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов, выводов и практических рекомендаций работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Ученый секретарь
ФГБУ «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Яворский

Москва, 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8,
Тел.: +7 (495) (495) 234-61-06
E-mail: alexeyavorsky@expmed.ru

« ____ » мая 2016 г.

Публикации близкие к теме диссертации

1. Яворский А.Н. Отечественные инновационные лекарственные средства: статус синтетических пептидных препаратов /Коробов Н.В., Биченова К.Л., // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011. № 1. С. 98-102.
2. Яворский А.Н. Состояние и перспективы развития генотерапии в России /Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Радаев С.М., Коробов Н.В. // Вестник Росздравнадзора. 2011. № 4. С. 56-61.
3. Яворский А.Н. Экспертные критерии доклинической оценки безопасности лекарственной терапии у пожилых пациентов /Сюбаев Р.Д., Енгальчева Г.Н., Васильев А.Н. //Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 3. С. 40-43.
4. Яворский А.Н. Правовые и методические аспекты формирования номенклатуры лекарственных средств/Миронов А.Н., Дудченко В.В., Сакаева И.В. // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012. № 3, С.26-30.
5. Яворский А.Н. Оценка факторов риска средств передовой терапии/ Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Бунятян Н.Д., и др.// Безопасность и риск фармакотерапии, 2015, № 1, С. 7-12.
6. Яворский А.Н. Международные непатентованные наименования лекарственных средств: требования к формированию заявки и порядок экспертизы и регистрации Всемирной организацией здравоохранения / Дудченко В.В., Олефир Ю.В., Бунятян Н.Д.// Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 2. С. 29-34