

ОТЗЫВ

официального оппонента Мирзояна Рубена Симоновича на диссертацию Филиной Инги Сергеевны «Нейропротекторные и иммуотропные свойства фенильных производных ГАМК и глутаминовой кислоты при ишемии головного мозга в условиях измененного иммунитета», 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

Цереброваскулярные заболевания занимают одно из ведущих мест в смертности населения в большинстве развитых стран мира. Несмотря на имеющийся арсенал лекарственных препаратов, рекомендованных для терапии нарушений мозгового кровообращения, их эффективность в полной мере не удовлетворяет требованиям клиницистов.

В патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения важную роль играют иммунные процессы. Существует тесная связь между механизмами повреждения и восстановления мозга после ишемии. Более того, сложное взаимодействие ткани головного мозга и иммунной системы не позволяет однозначно оценить роль последней при ишемическом поражении мозга.

Выявлена роль иммунной системы при ишемическом поражении головного мозга, что проявляется в значительном снижении количества лимфоцитов, в изменениях гуморального звена иммунитета, в риске развития аутоиммунных реакций. Это усугубляет клиническую картину ишемического поражения и способствует развитию неврологического дефицита.

Поэтому поиск новых соединений с выраженной нейропротекторной активностью и воздействующих на различные компоненты иммунной системы представляет большой интерес.

В соответствии с вышеизложенным, актуальность диссертационного исследования Филиной Инги Сергеевны, посвященного экспериментальному изучению фенильных производных ГАМК и глутаминовой кислоты при

ишемическом поражении головного мозга в условиях различного состояния иммунной системы, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Диссертантом впервые изучены психотропные свойства фенильных производных ГАМК и глутаминовой кислоты в условиях развития первичного иммунного ответа на антиген.

Выявлены различия в нейропротекторном и иммунокорригирующем действии фенибута, нейроглутама и препарата сравнения - церебролизина при ишемии головного мозга, вызванной необратимой окклюзией общих сонных артерий в условиях измененного иммунитета животных. Оказалось, что если фенибут оказывает выраженное нейропротекторное действие при ишемическом повреждении головного мозга в условиях стимулированной иммунной системы, то церебролизин такое действие оказывает как при неизменном, так и при подавленном иммунитете. Вместе с тем, нейропротекторная активность нейроглутама не зависит от иммунного статуса организма.

Научно-практическая значимость исследования заключается в том, что выявленные неодинаковая выживаемость, тяжесть неврологических нарушений у животных после необратимой окклюзии общих сонных артерий с различным состоянием иммунной системы и особенности взаимосвязи нейропротекторной активности фенибута, нейроглутама, церебролизина и иммунного статуса организма указывают на целесообразность дифференцированного их применения при острых нарушениях мозгового кровообращения. Обнаруженные неодинаковые эффекты исследованных соединений указывают на необходимость учитывать эти различия при поиске новых цереброваскулярных средств.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Использованный в диссертации современный и адекватный поставленным задачам методический уровень заслуживает высокой оценки. Представленные результаты выполнены на достаточном количестве экспериментов, обработаны в зависимости от распределение первичных данных с помощью современных параметрических и непараметрических методов статистического анализа (пакеты статистических программ GraphPad Prism и Statistica). Поставленные задачи решены полностью. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными. Поэтому достоверность основных положений диссертации не вызывает сомнений.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Филиной Инги Сергеевны изложена на 162 страницах компьютерного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы результатов экспериментов, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 10 таблицами, 2 схемами и 14 рисунками. Библиографический указатель включает 241 публикацию, из них 99 отечественных источника.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования. Далее следует научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, результаты апробации материалов исследования, сведения о публикациях основных результатов.

В обзоре литературы подробно представлены данные о молекулярных процессах, связанных с повреждением нервной ткани, о путях реализации иммунного ответа при ишемическом поражении головного мозга. Показано, что иммунологические механизмы вносят значимый вклад в патогенез острого

нарушения мозгового кровообращения, начиная с острой воспалительной реакции, развивающейся в первые 1-3 часа после инсульта и в более отсроченный период - развитием инсульт-опосредованной иммуносупрессии. Литературные данные подчеркивают сложность во взаимодействии иммунной и нервной систем при развитии острых нарушений мозгового кровообращения, так как иммунная система оказывает как негативное воздействие, провоцируя воспаление с повреждением тканей, так и положительное – при восстановительных процессах. Базируясь на этих данных, автор обосновывает выбор перспективности изучения производных нейроактивных аминокислот с учетом их нейропротективного и иммуномодулирующего механизмов действия.

В разделе «Материалы и методы» описаны современные и адекватные методы изучения влияния исследуемых веществ на иммунную систему и общую реактивность организма, на двигательную активность, координацию движений, мышечной силы и неврологический статус животных. Изложены использованные модели изменения реактивности иммунной системы – ее подавления и стимуляции. В работе проводилось определение концентрации белков (NSE, MBP, BDNF, NGF) и интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-4), а в сыворотке крови диссертантом выбран метод твердофазного иммуноферментного анализа. В конце главы представлен дизайн исследования и схемы проводимых экспериментов, с указанием использованных веществ, их доз, кратности и пути введения и лабораторных животных.

В третьей главе показано, что фенибут и нейроглутам стимулируют реакцию фагоцитоза нейтрофилов и выработку антител при однократном и курсовом введении, увеличивают Т-клеточный иммунный ответ при однократном применении, а при двухнедельном - фенибут повышает индекс реакции воспаления, опосредованной Т-лимфоцитами, а нейроглутам – снижает его. В условиях развития иммунного ответа на антиген данные вещества повышают сниженную двигательную и исследовательскую активности, нивелируют признаки тревожности крыс, что свидетельствует об их активирующем и анксиолитическом действиях.

В главе 4 при изучении влияния подавления и активации иммунной системы на последствия ишемии головного мозга установлено, что ишемическое поражение у животных на фоне подавленной иммунной системы протекает значительно тяжелее, чем при неизменном и стимулированном иммунитете. Об этом свидетельствуют: большая летальность животных, высокий балл неврологического дефицита, меньшая двигательная, ориентировочно-исследовательская активности и мышечная сила, большее нарушение координации движений, высокие концентрации в сыворотке крови нейронспецифической енолазы и основного белка миелина. При исследовании нейропротекторных свойств фенибута, нейроглутама и церебролизина в условиях ишемического поражения головного мозга на фоне подавленной и стимулированной иммунной системы установлено, что выраженность терапевтического действия нейроглутама не зависит от состояния иммунитета. В свою очередь, фенибут оказывает наибольший нейропротекторный эффект на фоне стимулированной иммунной системы, а препарат церебролизин – при неизменной и подавленной.

В пятой главе представлены данные о том, что ишемия головного мозга в условиях подавленного клеточного иммунитета протекает на фоне повышенного содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 и снижения массы тимуса и селезенки. В условиях неизменной и подавленной иммунной системы нейроглютам и церебролизин снижают уровень IL-1 β и IL-6, повышают содержание противовоспалительного IL-4 и увеличивают массу тимуса у крыс. В условиях стимулированной иммунной системы применение нейроглутама и фенибута у крыс с ишемией головного мозга снижает уровень IL-1 β и IL-6, повышая при этом содержание IL-4.

Далее следует обсуждение результатов, где проведено обоснованное сопоставление полученных результатов с данными литературы. Выводы и рекомендации подтверждены полученными результатами, обоснованы и соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работах, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе у меня нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникло одно замечание и вопрос. Замечание касается вывода №9, где Вы приводите данные о влиянии нейроглутама и фенибута на содержание интерлейкинов. Мне кажется, что этот вывод можно было исключить, а данные представить в выводе №7, который посвящен описанию содержания интерлейкинов. Что касается вопроса, то он заключается в следующем: чем обусловлены выбранные Вами сроки 3 и 7 дней после моделирования ишемии головного мозга для определения нейронспецифических белков в сыворотке крови – енолазы и основного белка миелина? Высказанное замечание касается формы изложения материала и не может повлиять на общую положительную оценку диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Филиной Инги Сергеевны «Нейропротекторные и иммуотропные свойства фенильных производных ГАМК и глутаминовой кислоты при ишемии головного мозга в условиях измененного иммунитета» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по поиску новых препаратов с нейропротекторной и иммуотропной активностью, имеющее существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о

порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым для кандидатских диссертаций, а ее автор, Филина Инга Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий лабораторией фармакологии
цереброваскулярных расстройств ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ

Рубен Симонович Мирзоян

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»,
к.б.н.

В.А. Крайнева

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел. (495) 601-21-57, (499) 151-18-81
Адрес электронной почты:
zakusovpharm@mail.ru
cerebropharm@mail.ru

07 июня 2016 г.

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. Изучение антиагрегационного и противоишемического действия мемантина и 5-гидроксиадамantan-2-она у пациентов с цереброваскулярной патологией и в эксперименте / Танащян М.М., Шабалина А.А., Гнедовская Е.В., Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Масленников Д.В., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 2. С. 20-23.
2. Особенности цереброваскулярного эффекта глутаминовой кислоты / Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Курдюмов И.Н., Масленников Д.В., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 3. С. 9-12.
3. ГАМК-ергический компонент в механизме цереброваскулярного противоишемического эффекта докозагексаеновой кислоты / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Ковалёв Г.И., Фирстова Ю.Ю., Безуглов В.В., Грецкая Н.М. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 1. С. 16-20.
4. Анализ механизма цереброваскулярного эффекта гимантана / Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Гнездилова А.В., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 10. С. 3-6.
5. Влияние производного глутаминовой и аповинкаминовой кислот на метаболизм головного мозга в постишемическом периоде / Макарова Л.М., Приходько М.А., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 2. С. 12-15.
6. Влияние S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение крыс в условиях ишемического и геморрагического поражений мозга / Ганьшина Т.С., Ким Г.А., Гнездилова А.В., Курдюмов И.Н., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 9. С. 3-7.
7. Цереброваскулярная фармакология отдельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца / Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А., Гнездилова А.В., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., Лебедева М.А., Горбунов А.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 3. С. 3-8.
8. О ГАМК-ергическом механизме цереброваскулярного эффекта антагониста NMDA-рецепторов - МК-801 / Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Курза Е.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 6. С. 8-12.
9. Цереброваскулярные эффекты конъюгата ГАМК с простагландином Е2 в сравнении с простагландином Е2 / Горбунова А.В., Ганьшина Т.С., Грецкая Н.М., Безуглов В.В., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 8. С. 13-16.

10. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного эффекта мелатонина / Масленников Д.В., Ганьшина Т.С., Олейникова О.Н., Курдюмов И.Н., Мирзоян Р.С. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 75. № 4. С. 13-16.