

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Е.В. Волотовой «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)», представленную в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы. В настоящее время острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (НМК) представляют огромную медицинскую и социальную проблему для общества. Это связано с тем, что в последние годы отмечается рост числа больных с различными НМК, острым и повторным инсультом, а также увеличилась численность нетрудоспособного и инвалидизированного населения. Эффективность имеющихся лекарственных средств не удовлетворяет специалистов практической медицины. Одним из возможных путей решения указанной проблемы является разработка и применение новых препаратов для профилактики и лечение НМК, обладающих мультитаргетным механизмом действия.

Несомненный интерес, с этой точки зрения, могут представлять препараты с эндотелиопротекторными свойствами, поскольку именно дисфункция эндотелия является важнейшим предиктором и патогенетическим фактором в развитии НМК. Однако, следует отметить, что в настоящее время препаратов с подобным механизмом действия практически нет, существует лишь единичные лекарственные средства, чьим плеiotропным эффектом является эндотелиопротекция.

В связи с изложенным актуальность диссертационного исследования Е.В. Волотовой, посвященного разработке путей фармакологической

коррекции НМК в условиях эндотелиальной дисфункции, не вызывает сомнений.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В выполненной диссертационной работе при доклиническом исследовании потенциальных церебропротекторных средств были впервые внедрены новые методологические подходы к изучению их активности. Впервые было показано, что выраженность протекторного действия веществ в условиях ишемии головного мозга в значительной степени зависит от наличия сопутствующих (коморбидных) заболеваний у животных. В совокупности полученные данные послужили обоснованием необходимости пересмотра стандартов изучения церебропротекторных веществ в экспериментальных условиях, а внедрение практических рекомендаций, предлагаемых Е.В. Волотовой, позволит повысить эффективность разработки препаратов для лечения и профилактики НМК.

Используя новые методические подходы, диссертантом впервые изучены церебро- и эндотелиопротекторные свойства четырех химических рядов соединений (производные ГАМК, глутаминовой кислоты, амидов гидроксибензойных кислот, хиназолина) на животных с ишемией головного мозга, имеющих сахарный диабет (СД), недостаточность половых гормонов (НПГ), стресс, активированную или подавленную иммунную систему. Впервые было доказано, что наиболее выраженное эндотелиопротекторное действие среди производных глутаминовой кислоты оказывает соединение РГПУ-135, среди производных ГАМК – РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260, а производные амидов гидроксибензойных кислот, хиназолина, хотя несколько и уступают по активности производным ГАМК и глутаминовой кислоты, но с учетом рекомендаций химикам-синтетикам, которые сформулировала Е.В. Волотова, могут быть в дальнейшем также использованы для разработки на их основе препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов.

Исследование было выполнено на высоком современном методическом уровне, использованные методики были адекватны поставленной цели и задачам. Количество животных, использованных в экспериментальных работах, было достаточным для получения достоверных данных. Диссертантом были применены современные методы статистического анализа. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации логично вытекают из проведенных исследований, что позволяет считать их обоснованными.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов заключается в том, что автору удалось доказать разнонаправленность действия одних и тех же веществ в условиях ишемии головного мозга, протекающей на фоне диабет-, гипоэстроген- и стрессиндуцированной эндотелиальной дисфункции, и возможно этим можно объяснить неодинаковую эффективность некоторых лекарственных средств в клинических условиях. Безусловно предлагаемая Е.В. Волотовой концепция поиска и разработки новых церебропротекторных веществ позволит минимизировать риски неудач клинических исследований на этапе доклинического изучения соединений.

Кроме того, найденные диссертантом высокоактивные соединения (РГПУ-135, РПГУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260), а также результаты исследований их активности при различных состояниях (НМК, сахарном диабете, недостаточности половых гормонов, стрессе, различных состояниях иммунной системы) представляют значимость для фармакологии и клинической медицины для разработки на их основе новых оригинальных препаратов для лечения и профилактики НМК и сосудистых осложнений гормонозависимых патологий.

Общая характеристика работы. Диссертация Е.В. Волотовой написана в традиционном стиле, изложена на 344 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы,

описание материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, научно-практические рекомендации, список литературы, содержащий 448 источника, из них 150 отечественных и 298 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 80 рисунками и содержит 83 таблицы.

Во введении представлено обоснование актуальности исследования, его цель и задачи, научная новизна, научно-практическая значимость, внедрение и апробация результатов исследования, указаны положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы всесторонне освещает изучаемую проблему. В нем подробно обсуждаются актуальность поиска новых церебропротекторных средств, вопросы разработки и внедрения эффективных средств профилактики и лечения НМК, а также связь нарушений мозгового кровообращения с эндотелиальной дисфункцией. При этом в первой части обзора автором представлены зарегистрированные на сегодняшний день нейропротекторные препараты, дана их характеристика, описаны их достоинства и недостатки. Далее Е.В. Волотова в своем обзоре акцентирует внимание на существующих проблемах доклинической разработки и внедрения в клиническую практику вновь синтезированных препаратов, проводит тщательный анализ данных литературы, дает их критическую оценку. Таким образом, представленный обзор показывает, что выбранная автором научная проблема актуальна и востребована.

Вторая глава посвящена подробному описанию материалов и методов исследования. Логично выстроен алгоритм проведения исследования, все методики и применяемые тест-системы отвечают высокому уровню и позволяют всесторонне оценить действие исследуемых соединений. Обработка результатов экспериментов проведена с применением современных пакетов статистических программ с использованием методов непараметрической и параметрической статистики.

В третьей и четвертой главах изложены результаты фармакологического скрининга веществ, обладающих церебро- и эндотелиотропным действием. Первоначально Е.В. Волотова проводит сравнительный анализ выраженности фармакологических эффектов внутри каждой из серий соединений, далее выбирает наиболее перспективные и сопоставляет их между собой и с современными клинически апробированными препаратами. На основании полученных результатов были выбраны четыре соединения (РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260), оказывающие протекторное действие как в условиях ишемии головного мозга, так и на фоне эндотелиальной дисфункции различного генеза.

Пятая глава посвящена изучению церебропротекторных свойств соединений лидеров при хронической недостаточности мозгового кровообращения. Необходимо отметить, что используемая модель хронического НМК была разработана Е.В. Волотовой и ее коллегами и позволила смоделировать состояния, имеющие место при гипертонических кризах у больных артериальной гипертензией и сопровождающиеся симптомами хронической недостаточности мозгового кровообращения. Исследуемые соединения (РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260) и препараты сравнения вводились в течение 14 дней по окончании 28-и дневного воздействия гравитационных перегрузок в каудо-краниальном направлении. В результате проведенное исследование позволило установить, что в большей степени вещество под шифром РГПУ-195 и несколько в меньшей - соединения РГПУ-135, РГПУ-189, РГПУ-260 способны улучшать мозговое кровообращение при его хроническом нарушении и снижать выраженность эндотелиальной дисфункции, тем самым уменьшая у животных выраженность когнитивных и мнестических нарушений.

В шестой главе Е.В. Волотова представила результаты серии экспериментов с использованием старых (24-х месячных) животных, которым воспроизводили недостаточность мозгового кровообращения путем перевязки сонных артерий (одной артерии - полностью, другой - с

ограничением кровотока до 50-60% от исходного значения). Установлено, что наиболее выраженным церебропротекторным действием обладали соединения РГПУ-189 и РГПУ-135. Далее для уточнения механизмов протекторного действия указанных веществ у старых животных были изучены их церебро- и эндотелиопротекторных свойства у животных двух возрастных групп (12-ти и 24-х месяцев) в условиях хронического стрессорного воздействия.

Седьмая глава посвящена изучению влияния иммунного статуса животных на церебропротекторные эффекты РГПУ-135 при ишемии головного мозга, что является весьма интересным, поскольку в настоящее время установлено, что нервная, иммунная и эндокринные системы задействованы в регуляции всех органов и систем в организме человека как в норме, так и при различных патологических состояниях.

В восьмой главе представлены результаты изучения механизмов действия соединений лидеров, изучены различные аспекты их эндотелиопротекторного действия, влияние на процессы ПОЛ и антиоксидантную систему.

В завершающей главе «**Обсуждение**» проведен обобщенный анализ полученных данных и их сопоставление с данными литературы.

Основные выводы диссертации соответствуют цели и задачам, поставленным во введении. Работа хорошо иллюстрирована. Список литературы содержит основные современные источники по изучаемой проблеме. Научно-практические рекомендации и выводы логичны и целиком отражают сущность работы.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и отображает основное содержание диссертации. Стиль написания диссертации отличается четкостью изложения материала.

Результаты диссертационного исследования исчерпывающе опубликованы в 42 печатных работах, 20 из которых представлено на

страницах журналов, рекомендованных ВАК РФ. По результатам диссертационной работы получено 4 патента на изобретения.

Принципиальных замечаний по работе нет. Тем не менее, отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаю необходимым задать уточняющие вопросы, касающиеся трактовки установленных фактов.

1. В своем исследовании Вы поднимаете вопрос о необходимости пересмотра существующей методологии поиска новых церебропротекторных препаратов и предлагаете свою концепцию. Насколько на Ваш взгляд ее внедрение повысит эффективность проводимых доклинических исследований?

2. Насколько, по Вашему мнению, важно проводить оценку выраженности церебропротекторного действия новых субстанций в условиях экспериментальной эндотелиальной дисфункции, и имеет ли принципиальный характер ее этиология на этапе доклинического изучения потенциальных церебропротекторов?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не препятствуют положительной оценке, выполненной Е.В. Волотовой диссертационной работы.

Заключение

В диссертационной работе Волотовой Е.В. содержится решение научной проблемы доклинического изучения лекарственных средств, представленных для лечения различных нарушений мозгового кровообращения, что имеет важное значение для современной теоретической и клинической фармакологии.

Таким образом, диссертация Волотовой Елены Владимировны «Фармакологическая коррекция нарушений мозгового кровообращения в условиях эндотелиальной дисфункции (в эксперименте)», выполненная при научном консультировании член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Ивана Николаевича Тюренкова, является законченным

научным трудом, содержащим новое решение актуальной научной проблемы, и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 №335), а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Илья Анатольевич Волчегорский

05.10.2016



454092, Российская Федерация,
Уральский Федеральный округ,
Челябинская область,
г. Челябинск, ул. Воровского, 64
тел. (351) 232-73-71
e-mail: kanc@chelsma.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 1. – С. 63-70.
2. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Церебропротективное действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 6. – С. 50-61.
3. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой церебральной ишемии в эксперименте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. - № 12. – С. 123–127.
4. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Прякина К.Е. Влияние эмоксипина и мексидола на устойчивость к острой церебральной ишемии при аллоксановом диабете у мышей // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 9. – С. 17-22.
5. Мальцева Н.В., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е. Возрастные изменения морфометрических характеристик нейронов, клеток микроглии и активность ферментов антиоксидантной защиты в коре головного мозга человека на начальных этапах постнатального онтогенеза // Морфологические ведомости. 2016. – Т. 24, № 1. – С. 112-115.
6. Волчегорский И.А., Мирошниченко И.Ю., Рассохина Л.М., Файзуллин Р.М. Влияние реамберина и α -липоевой кислоты на устойчивость к острой церебральной ишемии при экспериментальном сахарном диабете// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. - № 6. – С. 53-59