

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор _____ Дроботя Н.В.

« 27 » _____ сентября _____ 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Садиковой Натальи Владимировны «Коррекция производными глутаминовой кислоты стрессорных повреждений сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания ныне являются ведущей причиной инвалидизации и смертности взрослого населения в экономически развитых странах мира, а одним из ключевых этиопатогенетических факторов в возникновении и прогрессировании патологии сердца является стрессорный.

Известно, что пролонгированное и интенсивное стрессорное воздействие сопровождается депрессией сократительной функции сердца, а степень аверсивного воздействия при этом во многом определяется состоянием стресс-лимитирующих систем организма.

С возрастом способность миокарда оптимальным образом реагировать на повреждающие стрессорные воздействия снижается, что обусловлено физиологическими изменениями, происходящими в сердечно-сосудистой системе при старении.

Связи с вышеуказанным поиск и создание новых высокоэффективных кардиопротекторных лекарственных средств, способных лимитировать последствия стрессорного воздействия у пациентов различных возрастных групп, безусловно, является одной из приоритетных задач современной кардиофармакологии.

В качестве потенциальных кардиопротекторов при стрессорном повреждении миокарда можно рассматривать производные глутаминовой кислоты, поскольку последней присущи не только антигипоксические и антиоксидантные свойства, но и способность превращаться в ГАМК – медиатор стресс-лимитирующей системы, ограничивающей стресс-реакцию и на центральном, и периферическом уровнях.

В этой связи диссертационное исследование Садиковой Н.В., посвященное поиску веществ, обладающих кардиопротекторной активностью, среди производных глутаминовой кислоты в условиях стрессорного повреждения миокарда, представляется значимым и актуальным.

Научная новизна исследования.

В представленной диссертационной работе автором впервые проведен целенаправленный поиск веществ с кардиопротекторным действием при стрессорном повреждении миокарда среди новых производных глутаминовой кислоты, проанализирована зависимость между химической структурой исследуемых веществ и их специфической фармакологической активностью.

Диссертантом детальным образом изучено влияние наиболее активного производного глутаминовой кислоты – соединения РГПУ-238 на функциональные резервы сердца у стрессированных животных при блокаде стресс-лимитирующих систем организма, а также у животных разных возрастных групп.

Впервые исследовано влияние вышеуказанного нового производного глутаминовой кислоты в условиях стресса на вазодилатирующую и анти-тромботическую функции эндотелия, процессы ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в сердце, а также его мембранопротекторные и антигипоксические свойства.

Научно-практическая значимость исследования.

Результаты выявленных закономерностей между кардиопротекторным действием новых производных глутаминовой кислоты и их химической структурой могут служить основой для направленного синтеза, дальнейшего поиска и разработки высокоактивных и малотоксичных соединений со стресс- и кардиопротекторной активностью. Способность соединения РГПУ-238 ограничивать негативное влияние острого и хронического стресса на миокард у животных разных возрастных групп свидетельствует о возможности и перспективности разработки на его основе лекарственного препарата для предупреждения стрессорных повреждений миокарда.

Результаты выполненной Садиковой Н.В. работы включены в материалы лекций и практических занятий со студентами на кафедрах фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Ростовского государственного медицинского университета, Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ВолгГМУ, интернами и провизорами, проходящими последипломное усовершенствование на кафедре фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации.

В представленной на рецензию диссертационной работе использованы современные методические подходы к исследованию кардиопротекторных свойств на моделях острого и хронического стрессирования, отвечающие

требованиям, рекомендованным «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств».

Обработка результатов экспериментального исследования проведена с использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками и 9 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием использованных материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 136 отечественных и 161 зарубежный источник.

Во введении содержатся обоснование актуальности темы диссертационного исследования; степень разработанности проблемы; цель и задачи исследования; научная новизна; теоретическая и практическая значимость; методология и методы; положения, выносимые на защиту; личный вклад автора; степень достоверности и апробация результатов; объем и структура диссертации.

В разделе **«Обзор литературы»** автором проведен подробный анализ зарубежной и отечественной литературы, посвященной изучению патофизиологии стресса, патогенеза стрессорного повреждения миокарда, анализу функционирования стресс-лимитирующих систем организма, освещены проблемы взаимосвязи стресса и старения, а также описаны основные фармакологические свойства глутаминовой кислоты.

В использованных литературных источниках приведено достаточное число экспериментальных и клинических данных по исследуемой проблематике.

Вторая глава, посвященная характеристике **материалов и методов исследования**, содержит описание экспериментальных групп, а также примененных в исследовании методов. Стройно и логично представлен алгоритм проведения исследования. Так, для индуцирования стресса диссертантом использованы методики острого иммобилизационно-болевого и хронического

стрессирования, а для оценки кардиопротекторных свойств исследуемых соединений – комплекс нагрузочных проб (проба на адренореактивность, нагрузка объемом, изометрическая нагрузка). Регистрация показателей кардиогемодинамики осуществлялась с использованием компьютерного гемодинамического анализатора на базе программы BEAT (Россия).

Оценка антиоксидантных, противогипоксических, антиагрегантных, эндотелио- и мембранопротекторных свойств исследуемого соединения проводилась с использованием общепринятых методик.

Обработка полученных в ходе экспериментов результатов проведена с применением современных пакетов статистических программ на основе методов параметрической и непараметрической статистики.

В третьей главе изложены **результаты** скрининга среди новых производных глутаминовой кислоты с использованием модели острого иммобилизационно-болевого стрессирования. Все исследуемые вещества вводились внутривенно до и после стрессирования, а оценка функциональных резервов сердца проводилась с использованием нагрузочных проб. Диссертантом проведен подробный анализ зависимости выявленного эффекта от химической структуры веществ, и, как результат, выявлено наиболее активное соединение – РГПУ-238, обладающее выраженным кардиопротекторным потенциалом. В ходе последующего определения зависимости доза-эффект установлено, что наиболее значимой активностью соединение обладает в дозе 28,7 мг/кг, которая в дальнейшем и использовалась в работе.

В четвертой главе представлены **результаты** изучения кардиопротекторных свойств соединения РГПУ-238 при блокаде стресс-лимитирующих систем с использованием модели острого иммобилизационно-болевого стрессирования. Для ингибирования NO-системы использовались блокаторы индуцибельной (аминогуанидин), нейрональной NO-синтазы (7-нитроиндазол) и неселективный блокатор NO-синтаз – L-NAME. Для блокады ГАМК-системы применялся антагонист ГАМК_A-рецепторов – бикикулин.

В итоге выявлено, что ингибирование стресс-лимитирующих систем организма, особенно нитрэргической, до стрессорного воздействия приводило к усугублению нарушения сократимости миокарда. Исследуемое соединение РГПУ-238 модулировало активность NO- и ГАМК-ергической стресс-лимитирующих систем и способствовало уменьшению негативного действия стресса на миокард.

В главе 5 описаны **результаты** исследования кардиопротекторных свойств исследуемого соединения у животных разных возрастных групп, подвергшихся острому и хроническому стрессированию.

Согласно полученным результатам острое и хроническое стрессорное воздействие вызывало снижение инотропных резервов сердца у животных всех возрастных групп. Соединение РГПУ-238 улучшало функциональные резервы сердца у стрессированных животных всех возрастов, но наиболее выражено – у 24-х месячных.

Завершает автор представление полученных результатов их **обсуждением** последовательно и логично. Выводы диссертационного исследования соответствуют его целям и задачам, а научно-практические рекомендации в полной мере обоснованны.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в автореферате и в 23 публикациях, в том числе в 8 работах, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат диссертации оформлен в традиционном стиле согласно нормативным требованиям. Представленные в нем материалы всецело соответствуют и полностью раскрывают содержание диссертационной работы.

Рекомендации по использованию полученных результатов.

С учетом научно-практической ценности полученных автором результатов поиск высокоактивных и малотоксичных соединений среди производных глутаминовой кислоты для последующей разработки лекарственных

препаратов со стресс- и кардиопротекторной активностью, на наш взгляд, безусловно, необходимо продолжать и развивать.

Результаты теоретических и практических разработок автора могут быть использованы на кафедрах фармакологии медицинских вузов, а также в других учреждениях, занимающихся исследованиями новых лекарственных средств для коррекции стресс-индуцированных повреждений миокарда. Их целесообразно включить в программы преподавания курса фармакологии в разделе «кардиопротекторные средства» в медицинских университетах страны.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Садиковой Натальи Владимировны «Коррекция производными глутаминовой кислоты стрессорных повреждений сердца», выполненная под руководством чл.-корр. РАН, профессора, доктора медицинских наук Тюренкова Ивана Николаевича при научном консультировании доктора биологических наук Перфиловой Валентины Николаевны и представленная 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, является законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научно-практической задачи – обоснования поиска и дальнейшей разработки на основе производных глутаминовой кислоты и соединения РГПУ-238 лекарственных препаратов для предупреждения стрессорных повреждений миокарда.

По актуальности темы, новизне, методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г.,

предъявляемым ВАК Министерства образования и науки РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсуждён на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «22» сентября 2016 г.)

Профессор кафедры фармакологии и
клинической фармакологии ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный
медицинский университет»
Минздрава РФ, д.м.н.



Д.П. Хлопонин

Специальность, по которой защищена
докторская диссертация Д.П. Хлопонина –
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Подпись профессора кафедры фармакологии
и клинической фармакологии РостГМУ
д.м.н. Д.П. Хлопонина заверяю.

Зам. ученого секретаря ученого Совета
Ростовского государственного
медицинского университета,
профессор



Г.Г. Харсеева

ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Телефон: +7 (863) 250-41-01

e-mail: khloponin_dp@rostgmu.ru