

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Садиковой Натальи Владимировны на тему: «Коррекция производными глутаминовой кислоты стрессорных повреждений сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Накопленные к настоящему времени сведения по функциональному состоянию миокарда на фоне стресса различной этиологии свидетельствуют о том, что в условиях острого и хронического стрессирующего воздействия развиваются процессы патологической структурной перестройки миокарда, основу которых составляют митохондриальная дисфункция, гипоксия и ишемия, активизация процессов перекисного окисления, мембранопатии. Обусловленная стрессом повышенная потребность в энергетических эквивалентах не может быть удовлетворена в силу угнетения аэробного синтеза АТФ, разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях, перегрузки тканей ионами Ca^{2+} , что вызывает депрессию систолической и диастолической функций миокарда.

Степень патогенного воздействия при развитии стресс-реакций обусловлено не только резистентностью к данному патологическому фактору систем и органов, но и, в значительной степени, определяется состоянием NO- и ГАМК-ергической стресс-лимитирующих систем головного мозга, что обуславливает необходимость дальнейшего поиска новых кардиопротективных лекарственных препаратов среди нейроактивных аминокислот.

Несмотря на достаточно большой объем экспериментальных и клинических исследований по эффективности производных гамма-аминомасляной кислоты при состояниях, обусловленных гипоксией и ишемией, их взаимодействие непосредственно со стресс-лимитирующими системами можно считать изученными не достаточно, что и определило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования: поиск веществ с кардиопротективной активностью среди новых производных глутаминовой кислоты в условиях стрессорного повреждения миокарда и изучение некоторых аспектов их фармакодинамики. В диссертационном исследовании были поставлены семь задач, которые успешно выполнены в рамках настоящей работы с использованием адекватных экспериментальных моделей. Скрининг веществ с кардиопротективной активностью среди производных глутаминовой кислоты позволил выявить наиболее безопасное и активное соединение РГПУ-238, которое подверглось более детальному изучению.

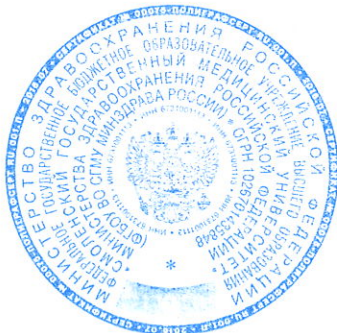
Положительное инотропное действие изучаемого соединения было доказано в условиях иммобилизационно-болевого стресса на фоне блокады NO-синтазы (L-NAIM) и ГАМК_A-рецепторов (бикукулин), обеспечивающих интактность стресс-лимитирующих систем, по показателям скорости сокращения, расслабления миокарда, левожелудочкового давления, числа сердечных сокращений и максимальной интенсивности функциональных структур и др. Соединение РГПУ-238 (28,7 мг/кг) проявило способность ограничивать стрессорное нарушение сократимости миокарда экспериментальных животных, в большей степени, нежели препарат сравнения фенибут (25 мг/кг) в моделях иммобилизационно-болевого стресса и нагрузочных проб, что доказало его кардиопротективное действие.

Исходя из того, что в патогенезе стрессорного повреждения миокарда значительную роль играют процессы перекисного окисления липидов, были получены доказательства антиоксидантной, эндотелиопротективной активности РГПУ-238. Признаки гиперкоагуляции и гиперагрегации, обнаруженные на фоне хронического стресса, ограничивались под действием РГПУ-238, что проявлялось удлинением частично активированного тромбопластинового времени, снижением концентрации фибриногена, степени и скорости агрегации тромбоцитов.

Выявленная способность одного из производных гидрохлорида 3-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-238) ограничивать негативное влияние острого и хронического стресса на миокард у животных разных возрастных групп свидетельствует о перспективности дальнейшей разработки на его основе лекарственного препарата для предупреждения стрессорных повреждений миокарда.

Доцент кафедры фармакологии
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
доктор медицинских наук

 Воробьева
Виктория Владимировна



Подпись В. В. Воробьева _____ заверяю
Начальник управления кадров
Смоленского государственного
медицинского университета О.И. Мазурова
«04» октября 2016 г.