

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«КубГМУ» Минздрава России,
д.м.н., профессор А.Н. Редько
« 17 » / 11 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Мокроусова Ивана Сергеевича «Кардиотропные эффекты рацетамов и некоторые аспекты механизма действия», 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 темы.

Болезни системы кровообращения преобладают в структуре смертности населения как в России, так и во всем мире. Среди этой группы нозологий ключевую роль играет ишемическая болезнь сердца (ИБС). Показано, что ИБС, связанная с нарушениями коронарного кровообращения, способствует повышению уровня АФК вследствие изменения функционирования комплексов дыхательной цепи митохондрий. Это приводит к их повреждению и формированию неспецифических каналов (пор, обеспечивающих переход мембраны митохондрий в состояние высокой проницаемости), через которые в матрикс проникают низкомолекулярные соединения, что ведет к митоптозу и апоптозу клетки. Состояние миокарда, его инотропная функция, которая в большой степени зависит от энергетического баланса в кардиомиоците, лежит в основе прогноза и тяжести течения ИБС. Электролитные нарушения в ишемизированных тканях и клетках, возникшие вследствие изменения ионной проницаемости сарколеммы, вызывают нарушения сердечного ритма, что снижает насосную функцию сердца и приводит к развитию сердечной недостаточности.

Все сказанное требует комплексного подхода к лечению ишемического поражения миокарда, чтобы предотвратить и энергетический дефицит, и электролитный дисбаланс в клетке, и повреждения органелл кардиомиоцита. Имеющиеся в настоящее время данные исследований отечественных и зарубежных авторов, позволяют считать перспективным поиск среди циклических аналогов ГАМК веществ с кардиопротекторным действием, потому что они оказывают антиангинальное, антиаритмическое действие, сохраняют инотропную функцию миокарда при воздействии различных повреждающих факторов, ограничивают процессы ПОЛ в кардиомиоцитах, повышают активность антиоксидантных ферментов, улучшают функциональную активность митохондрий.

Поэтому цель диссертационного исследования обоснована, а поставленные задачи, решающие вопрос изучения кардиотропных свойств новых, оригинальных по структуре рацематов и некоторых аспектов механизма их кардиопротекторного действия обоснованы.

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 162 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций и списков сокращений и литературы. Список литературы включает 65 отечественных и 141 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 24 рисунками.

Диссертация построена по традиционному типу. Во введении автор обосновывает актуальность исследования и степень разработанности проблемы, ставит цель и формулирует задачи для ее достижения, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость, т.е. все формальные положения, предъявляемые к вводной части диссертационной работы.

В четко структурированном обзоре литературы представлены современные данные о внутриклеточных механизмах ишемического поражения миокарда, о роли процессов ПОЛ и митохондриальной дисфункции в патогенезе ишемии миокарда, взаимосвязи стрессорного и ишемического повреждения

сердца. Приведены результаты исследований отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующие о широком спектре фармакологической активности, в том числе и о кардиопротекторном действии рацетамов. Таким образом, на основании данных литературы автор показывает перспективность поиска веществ с кардиопротекторным действием среди циклических производных ГАМК.

Глава материалы и методы содержит описание экспериментальных групп животных и схем введения, документов и стандартов, которыми руководствовался автор при проведении исследования, а также методов изучения кардиопротекторной активности соединений. Оценка противоишемического действия осуществлялась на основании функционального состояния очага ишемии миокарда, размеров зоны некроза миокарда в условиях окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии. Антиаритмическую активность автор исследовал на аконитиновой, хлоридкальциевой и реперфузионных (кратковременной и длительной) моделях аритмий. Влияния вещества на ионные токи мембраны было изучено на модели изолированных нейронов моллюсков. Функциональные резервы сердца исследованы с помощью нагрузочных тестов (нагрузки объемом, дозированной стимуляции адренорецепторов сердца и максимальной изометрической нагрузки). Изучены продолжительность биоэлектрической активности сердца при асфиксии, агрегация тромбоцитов по методу Born G. в модификации Габбасова З.А. и соавт., функциональная активность митохондрий клеток сердца и мозга полярографическим методом. В выделенных митохондриях определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) - малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и дикетонов и активность ферментов антиоксидантной системы (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы). Содержание малонового диальдегида изучали по методу Стальной И.Д. Концентрацию диеновых конъюгатов и дикетонов определяли при длинах волн поглощения 233 нм и 278 нм соответственно согласно методике В.Н.Ушаковой и соавт. (1993) и выражали в единицах оптической плотности на 1 г белка.

В 3-й главе автором проведен скрининг веществ с противоишемическим действием среди 12 новых циклических аналогов ГАМК. Обнаружено, что наибольшей активностью обладает соединение РГПУ-207 (фенилгидразид(4-фенил-2-пирролидон-1-ил)-уксусной кислоты), имеющее в 1-м положении пирролидонового цикла фенилацетилгидразидный радикал. Исследуемый рацетам снижал площадь под кривой сегмента ST в 2 раза. При изучении зависимости доза-эффект выявлено, что исследуемое соединение в условиях кратковременной (10 минут) и длительной (30 минут) ишемии оказывало максимальный противоишемический эффект в дозе 9,4 мг/кг, не уступая препарату сравнения верапамилу. Соединение РГПУ-207 также уменьшало размер зоны некроза миокарда при 30-минутной окклюзии коронарной артерии. На хлоридкальциевой, аконитиновой и реперфузионных (кратковременной и длительной) моделях нарушений ритма сердца показано, что новое циклическое производное ГАМК в дозе 9,4 мг/кг оказывало антиаритмическое действие, снижая тяжесть нарушений (на реперфузионных моделях), количество животных с фибрилляциями (хемоиндуцированные аритмии) и увеличивая число выживших самцов (на всех моделях). При изучении механизма антиаритмического действия соединения РГПУ-207 выявлено, что данный эффект может быть связан с обратимым ингибирующим действием на натриевые, калиевые и кальциевые токи мембраны клеток. О кардиопротекторных свойствах исследуемого нового рацетама свидетельствует сохранение инотропной и хронотропной функций миокарда стрессированных животных при проведении нагрузки объемом, максимальной изометрической нагрузки и пробы на адренореактивность.

В четвертой главе описаны результаты исследования механизма действия нового производного ГАМК. Показано, что в условиях асфиксии удлиняется время биоэлектрической активности сердца крыс, получавших соединение РГПУ-207, что указывает на антигипоксическое действие вещества. Продемонстрирована способность соединения РГПУ-207 снижать выраженность процессов ПОЛ в митохондриях клеток сердца и мозга на фоне

острого иммобилизационно-болевого стресса, а также в ишемизированном миокарде, что выражается в уменьшении содержания продуктов ПОЛ и повышении активности ферментов антиоксидантной системы (СОД, каталаза и глутатионпероксидаза). Функциональная активность митохондрий клеток сердца и мозга также улучшается под действием исследуемого соединения, о чем свидетельствует повышение скорости потребления кислорода митохондриями и дыхательного контроля при функционировании I и II комплексов дыхательной цепи. Также продемонстрирована способность соединения РГПУ-207 снижать выраженность агрегации тромбоцитов.

Обсуждение результатов является самостоятельным разделом диссертационной работы, где автор подробно анализирует полученные результаты.

Научная новизна. Полученные в исследовании Мокроусова И.С. результаты и выводы обладают научной новизной, так как было проведено изучение противоишемической активности 12 новых рацетамов, выделено соединение-лидер под лабораторным шифром РГПУ-207, показана зависимость его противоишемического и антиаритмического действия от дозы. Автором был продемонстрирован возможный механизм действия соединения на основании данных по продолжительности биоэлектрической активности сердца, функциональному состоянию митохондрий клеток сердца и мозга, выраженности процессов ПОЛ и активности ферментов АОС, а также степени и скорости агрегации тромбоцитов.

Основными наиболее значимыми результатами данной диссертационной работы является экспериментальное обоснование возможности применения нового циклического производного ГАМК – соединения РГПУ-207 в качестве кардиопротектора. В работе убедительно доказано, что исследуемое вещество, обладает мультитаргетным действием.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты диссертационного исследования указывают на перспективность дальнейшего скрининга среди рацетамов веществ с кардиопротекторной активностью.

На основании полученных данных можно рекомендовать соединение РГПУ-207 для дальнейшей разработки в качестве препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Представленные в диссертации научные положения и результаты изучения кардиопротекторной активности новых соединений из группы рацетамов используются для лекций и практических занятий студентов кафедр фармакологии ВолгГМУ, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ, Ростовского государственного медицинского университета, а также в научной работе лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии при ВолгГМУ.

Достоверность и обоснованность результатов и выводов диссертационной работы.

Для диссертационной работы автором выбраны современные методики сбора и обработки исходных данных. Результаты исследования получены на достаточном количестве экспериментальных животных. Методы изучения кардиопротекторной активности циклических производных ГАМК соответствуют руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Все основные положения диссертационной работы аргументированы и дают основания для дальнейшего изучения кардиотропных свойств рацетамов при повреждениях миокарда различного генеза. Выверенные цифровые материалы таблиц и графиков достоверны и не вызывают сомнений. Точность полученных результатов обеспечена комплексным подходом к изучению механизмов противоишемического и антиаритмического действия циклических производных ГАМК и подтверждается достаточным объемом экспериментов, выполненных на большом количестве крыс, а также выбором

адекватных параметрических и непараметрических критериев для статистической обработки результатов.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, по материалам которой опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Почему Вы исследовали активность именно I и II комплексов дыхательной цепи?

2. Почему для оценки антиаритмической активности соединения не был использован интервал QT, широко применяемый при изучении антиаритмических препаратов?

В ходе рецензирования данной работы возникло замечание:

1. Почему в качестве эталонных препаратов при изучении кардиопротекторного действия соединения РГПУ-207 на фоне острого стрессорного воздействия были использованы фенибут и пирацетам? Эти препараты не используются в клинической практике в кардиологии.

Заданные вопросы и замечания не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий характер.

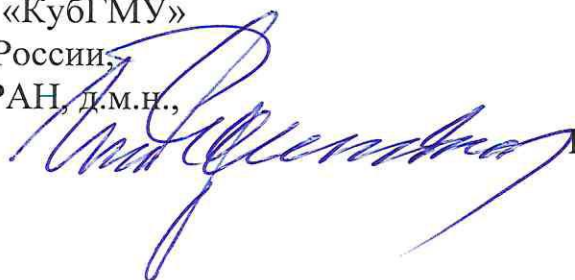
Заключение. Диссертационная работа Мокроусова Ивана Сергеевича «Кардиотропные эффекты рацетамов и некоторые аспекты механизма действия», является самостоятельной завершенной научно- квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, связанной с изучением кардиопротекторных свойств циклических производных ГАМК и многовекторной терапии ишемического повреждения миокарда.

Работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 "О порядке присуждения ученых степеней" с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» к диссертациям, представленным на соискание ученой

степени кандидата наук, а её автор, Мокроусов Иван Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Материалы диссертационного исследования и отзыв обсуждены на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России 14.11.2017 г., протокол № 11.

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГБОУ ВО «КубГМУ»
Минздрава России,
член-корр. РАН, д.м.н.,
профессор



П.А. Галенко-Ярошевский

Подпись П.А. Галенко-Ярошевского заверяю:



350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4
тел.(861)268-36-84
Адрес электронной почты: corpus@ksma.ru



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4 тел. (861) 268-36-84 факс (861) 268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

№ 3015 от "27" 10 2017г.

на № _____ от "___" _____ 2017г.

В диссертационный совет Д 208.008.02
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский гос-
ударственный медицинский универси-
тет» Минздрава России

г. Волгоград, 400131
пл. Павших борцов, д. 1

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по диссертации Мокроусова Ивана Сергеевича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Кардиотропные эффекты рацетамов и некоторые аспекты механизма действия» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, представленной для защиты в диссертационный совет Д 208.007.02 на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, телефон 8(8442) 38-50-05, адрес электронной почты: post@volgmed.ru).

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Алексеев Сергей Николаевич ректор, доктор медицинских наук
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание заместителя ведущей организации	Редько Андрей Николаевич проректор по научной работе, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Галенко-Ярошевский Павел Александрович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)

1. Bogus S.K. Effects of a new antiarrhythmic drug SS-68 on electrical activity in working atrial and ventricular myocardium of mouse and their ionic mechanisms / Bogus S.K., Galenko-Yaroshevsky P.A., Abramochkin D.V., Suzdalev K.F. // Journal of Pharmacological Sciences. 2015. Т. 128. № 4. С. 202-207.
2. Ионов Д.Ю. Действие кардиотонических средств различной природы на цитокиновый профиль миокарда при тяжелой сердечной недостаточности в условиях перегрузки сердца давлением / Ионов Д.Ю., Федорова М.М., Галенко-Ярошевский П.А., Сукоян Г.В., Гонгадзе Н.В. // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 5 (154). С. 69-74.
3. Ионов Д.Ю. Влияние кардиотонических средств различной природы на биоэнергетические процессы в миокарде при сочетании синдрома системного воспалительного ответа и сердечной недостаточности / Ионов Д.Ю., Федорова М.М., Галенко-Ярошевский П.А., Кезели Т.Д., Мирзиашвили М.Г., Чипашвили М.Д., Сукоян Г.В. // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 1 (156). С. 52-56.
4. Галенко-Ярошевский П.А. Антиоксиданты в системе современной терапии сердечно-сосудистой патологии / Галенко-Ярошевский П.А., Гукасов В.М., Гацура В.В. // Медицина и высокие технологии. 2014. № 1. С. 6-20.
5. Богус С.К. Исследование антиангинальных свойств соединения SS-68 и выяснение роли АТФ-чувствительных K^+ -каналов в их реализации на изолированном сердце / Богус С.К., Зеленская А.В., Суздаев К.Ф., Галенко-Ярошевский П.А. // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 5. С. 11-14.

Адрес ведущей организации

Индекс	350063
Объект	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Город	Краснодар
Улица	Седина
Дом	4
e-mail	corpus@ksma.ru
Телефон	+7(861) 268-36-84
Web-сайт	http://www.ksma.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор
по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



А.Н. Редько