

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Мамлеева Андрея
Викторовича Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных
производных 4-оксопиримидина при экспериментально вызванной
недостаточности половых гормонов, представленной на соискание ученой
степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д
208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания, на сегодняшний день, являются основными причинами инвалидизации и снижения качества жизни населения, и практически все они связаны с нарушением функционирования эндотелия. В регуляции функций эндотелия принимают участие множество факторов, важную роль среди которых отводят эстрогеновым гормонам. Особенно это ярко выражено при недостаточности половых гормонов (НПГ), которая приводит к уменьшению синтеза оксида азота, к росту уровня липопротеинов низкой плотности, свободно-перекисному окислению, инсулинерезистентности, увеличению свертываемости крови и все это может являться самостоятельными пусковыми механизмами развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) и сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этим актуальную задачу представляет поиск веществ, обладающих эндотелиопротекторными свойствами, в условиях НПГ и сопряженных, причем эндотелиопротекторов с доказанной клинической эффективностью на фарм. рынке практически нет. В поиске соединений, обладающих эндотелиопротекторными свойствами, потенциально значимой мишенью для терапевтического воздействия может являться семейство ферментов ПКС, активность которых повышается при многих патологических процессах, наблюдавшихся при НПГ и сопряженных с ней сердечно-сосудистых заболеваниях.

Таким образом, поиск соединений для коррекции ЭД в условиях НПГ, с потенциально новым механизмом действия, представляет собой важную научно-практическую проблему, что подтверждает актуальность диссертационной работы Мамлеева А.В. Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиrimидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов.

Научная новизна исследования

Автором показаны различные варианты изменения вазодилатирующей функции эндотелия при введении эндотелиоспецифичных модификаторов в связи с разной направленностью сосудистого ответа, выраженного в изменении скорости кровотока и АД.

Выявлены эндотелиотропные свойства среди 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиrimидина с использованием комплексных скрининговых методик, включающих методы молекуллярной динамики и фармакологические подходы по влиянию на вазодилатирующую и антиагрегационную функции эндотелия.

Получены данные, свидетельствующие о позитивном влиянии 2-стирилзамещенного производного 4-оксопиrimидина PMS4OH на основные функции эндотелия: вазодилатирующую, антитромботическую, противовоспалительную и антипролиферативную, на структурное состояние эндотелия и клеток головного мозга крысы при экспериментальной НПГ.

В работе изучены потенциальные механизмы реализации эндотелиопротекторного действия 2-стирилзамещенного производного 4-оксопиrimидина PMS4OH, в том числе включающих изучение активности ПКС, на фоне экспериментальной НПГ.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные данные позволяют дать рекомендации для целенаправленного синтеза и дальнейшего поиска среди 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиrimидина высокоактивных и малотоксичных веществ с

эндотелиокротекторным действием а также следует продолжить дальнейшее исследование соединения PMS4OH с целью создания на его основе эндотелиопротекторного лекарственного средства для терапии патологических состояний и осложнений, вызванных недостаточностью половых гормонов.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Степень достоверности полученных данных, выводов и научно-практических рекомендаций в диссертации Мамлеева А.В. подтверждаются необходимым объемом исследований, с применением передовых методов анализа и высокотехнологичного оборудования, адекватных методов статистической обработки данных.

Общая оценка содержания и оформления работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 6 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка используемой литературы, включающего 182 источников, из них 39 отечественных и 143 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит таблиц –19, рисунков –19.

В обзоре литературы (глава 1) автором представлены данные, отражающие современное состояние изучаемой проблематики, дается подробный анализ актуальных литературных источников, касательно роли эндотелия, особенность его работы и возможных нарушений в условиях НПГ. Показана взаимосвязь ЭД, НПГ и активности ПКС и различных ее изоферментов в нарушенных функциях эндотелия и тканей головного мозга. А также продемонстрированы имеющие клинические данные о препаратах обладающих возможным влиянием на ПКС.

В главе 2 «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, дизайн исследования, методики, подходы, оборудование, материалы и методы, использованные для получения результатов работы. Описание последних

структурировано и состоит из подразделов, позволяющих легко ориентироваться в методах исследования. Использованные в диссертационной работе методы исследования заслуживают высокой оценки.

В главе 3 «Оценка изменений вазодилатирующей функции эндотелия и артериального давления на фоне недостаточности половых гормонов при введении эндотелиоспецифичных анализаторов» показаны три разных варианта сосудистого ответа у крыс по направленности изменений скорости кровотока и АД при введении AX, L-NAME.

По результатам исследований, отраженных в главе 4 «Фармакологический скрининг новых соединений 2-стирилпроизводных пиридин-4(1Н)-она», было выбрано соединение с наиболее выраженным влиянием на вазодилатирующую и антитромботическую функции.

В главе 5 «Изучение влияния нового 2-стирилпроизводного пиридин-4(1Н)-она PMS4OH на вазодилатирующую функцию эндотелия в разные периоды развития экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» показано динамическое изменение СК при курсовом применении PMS4OH у животных с ЭД, вызванной НПГ, которое показало улучшение реакции на AX, L-NAME, L-аргинин при курсовом применении исследуемого вещества.

Авторами в главе 6 «Изучение влияния соединения-лидера, являющегося 2-стирилпроизводным пиридин-4(1Н)-она, на антитромботическую функцию эндотелия при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» проведена оценка влияния соединения-PMS4OH на показатели первичного и вторичного гемостаза у животных с ЭД, вызванной НПГ.

В Главе 7 «Изучение влияния PMS4OH на противовоспалительную и антипролиферативную функции эндотелия и морфологическое изучение ткани мозга крыс при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов» продемонстрировано изменение воспалительных и

пролиферативных процессов на фоне экспериментальной терапии с помощью соединения-лидера по уровню СРБ и данным морфометрии.

В главе 8 «Определение механизма эндотелиопротекторного действия соединения РМС4ОН при экспериментальной НПГ» с помощью современных методов (ИФА и ИГХ) анализа предполагается возможная фармакодинамика эндотелиопротекторного действия соединения-лидера у животных с НПГ.

В главе 9 «Обсуждение результатов» отражены объяснения и возможные механизмы проявление тех или иных феноменов с помощью современных данных других отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме.

В заключении автором представлены обобщенные данные исследования. Приводится соответствие полученных результатов литературным данным, формулируются выводы и рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.

Замечаний, снижающих научно-практическую ценность работы нет. Однако в ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1. Почему при изучении эндотелиотропных свойств в качестве препарата сравнения был взят сулодексид?
2. Известно, что тромбоксан А₂ короткоживущая и нестабильная молекула, Вы уверены, что определяли именно тромбоксан А₂?
3. С какой целью в работе использовались 3 индуктора агрегации тромбоцитов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мамлеева Андрея Викторовича на тему: «Эндотелиопротекторные свойства 2-стирилзамещенных производных 4-оксопиримидина при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, соответствующей всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 24.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06- фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Директор НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ»,
заведующий кафедрой фармакологии

ФГАУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»

д.м.н., профессор

308015, г.Белгород, ул. Победы 85.
Тел: 8-(4722)-30-13-73, e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

М.В. Покровский

Личную подпись
удостоверяю
Документовед
управления
по развитию
персонала и
кадровой работе



М.В. Покровский

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ ПОКРОВСКОМ М.В.

по диссертации Позднякова Дмитрий Игоревича «Эндотелиопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне ишемии головного мозга», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 –
фармакология, клиническая фармакология

ФИО	Год рождения, гражданство	Место работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Покровский Михаил Владимирович	1960, РФ	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», заведующий кафедрой фармакологии	Доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	Профессор (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	14.03.06 – фармакология , клиническая фармакология , медицинские науки	<p>1. Покровский, М.В. Эндотелиопротективные эффекты адеметионина при эндотелиальной дисфункции / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Т.А. Хадиева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 8. – С. – 169-172.</p> <p>2. Покровский, М.В. Эндотелиопротективные эффекты таурина при эндотелиальной дисфункции. / М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, Т.А. Хадиева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 8. – С. – 173-176.</p> <p>3. Комплекс l-аргинина с сульфатом ацетата целлюлозы и его влияние на развитие эндотелиальной дисфункции у крыс. / Е.А. Шахно, Т.А. Савицкая, Д.Д. Гриншпан, Т.Г. Покровская, В.И. Якушев, М.В. Покровский // Химико-фармацевтический журнал. 2017. № 51 (11). С. 14-18.</p>

Проректор по научной и инновационной деятельности ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» – Константинов И.С.».
профессор
308015, г.Белгород, ул. Победы 85. Тел: 8-(4722)-30-10-23, e-mail: konstantinov@bsu.edu.ru

