

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ФГБУ "НИИ фармакологии  
имени В.В.Закусова" РАМН

Академик

С.Б.Середенин

«29 » июля 2014 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации – ФГБУ "НИИ фармакологии имени В.В.Закусова" РАМН на диссертационную работу В.И.Карамышевой «Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в специализированный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность диссертационного исследования.**

По данным ВОЗ преэклампсия (гестоз) остается до настоящего времени одной из наиболее частых причин материнской заболеваемости и инвалидизации детей, рожденных от матерей с этим осложнением беременности. Нарушение кровотока в маточно-плацентарном комплексе при гестозе способствует развитию гипоксии, которая, в свою очередь, является пусковым механизмом эндотелиальной дисфункции. Локальное повреждение эндотелия приводит к снижению синтеза вазодилататоров, клеточных дезагрегантов, возникает генерализованный вазоспазм и гиперкоагуляция, что может привести к гипоксии и ишемии жизненно важных органов матери и плода.

Несмотря на определенные успехи в терапии преэклампсии, снижение частоты встречаемости и значительное улучшение результатов родоразрешения беременных с гестозом в последние годы происходит не на желаемом уровне. В настоящее время существует довольно обширный арсенал средств, используемых для терапии этого тяжелого осложнения беременности (гипотензивные препараты центрального механизма действия,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики, гепатопротекторы и другие). Однако, они не устраняют морфо-функциональные нарушения в клетках эндотелия и обладают побочными эффектами (вызывают развитие гипотензии, геморрагических диатезов, нарушают кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса), что ограничивает их применение. Поэтому поиск новых препаратов для профилактики и лечения гестоза (преэклампсии) является одной из наиболее актуальных задач современной фармакологии.

Большой интерес в этом аспекте представляют производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Они улучшают вазодилатирующую и антитромботическую функцию эндотелия, обладают антигипоксическим действием, способностью ограничивать развитие окислительного стресса, что дает основание рассматривать их в качестве потенциальных средств для лечения гестоза.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа, выполненная В.И.Карамышевой, посвящена актуальным направлениям современной фармакологии и акушерства – поиску среди структурных аналогов ГАМК веществ, ограничивающих негативное действие гестоза на организм матери и плода.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.**

Результаты диссертационной работы В.И. Карамышевой, сделанные выводы и рекомендации, содержат высокую степень научной новизны. В работе впервые проведено изучение влияния новых оригинальных структурных аналогов ГАМК - соединений РГПУ-151 (композиция фенибута и никотиновой кислоты), РГПУ-152 (композиция фенибута и глутаминовой кислоты) и фенибута на проявления экспериментального гестоза, состояние кровотока в маточных артериях в норме и при патологии, изучено действие исследуемых веществ на вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия, микроциркуляцию, состояние гемостаза: величину протромбинового (ПТВ), тромбинового (ТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), концентрацию фибриногена, исследовано состояние системы ПОЛ/АОС. Существенный научный интерес представляют выполненные исследования по изучению постнатального развития потомства, рожденного от животных с экспериментальным гестозом, получавших во время беременности производные ГАМК.

Высокую степень научной новизны представляют полученные автором данные о том, что соединения РГПУ – 151 и РГПУ – 152 улучшают вазодилатирующую функцию эндотелия (кровоток в сосудах матки у животных этих групп увеличился на 21,2 и 10,3% от исходных значений при тестировании ацетилхолином и снизился на 38,7 и 22,6% соответственно в условиях введения нитро-L-аргинина). По эффективности исследуемые вещества сопоставимы с препаратом сравнения сулодексидом.

В работе впервые представлены доказательные данные о том, что соединения РГПУ – 151 и РГПУ – 152 улучшают микроциркуляцию у самок с

гестозом, а также обладают способностью увеличивать время образования тромба и прекращения кровотока в сонной артерии по сравнению с контрольной группой животных, улучшать антиагрегантную функцию эндотелия при экспериментальном гестозе и ограничивать процессы перекисного окисления липидов, что выражалось в уменьшении концентрации вторичных продуктов, а также активации ферментов антиоксидантной системы.

Впервые показано, что соединения РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибут позитивно влияют на постнатальное развитие потомства от крыс с гестозом: на формирование сенсорно-двигательных рефлексов, мышечной силы и тонуса мышц, вызывают увеличение локомоторной и ориентировочно-исследовательской, снижают уровень тревожности, обладают мнемотропным действием.

Выполненные исследования позволили рекомендовать для дальнейшего изучения и внедрения соединение РГПУ-151, которое проявило наиболее выраженные гравидопротекторные свойства.

### **Научно-практическая значимость.**

Полученные результаты позволили дать рекомендации по направленному синтезу новых веществ среди аналогов ГАМК с целью создания высокоактивных и малотоксичных веществ с протекторным действием на мать и плод при экспериментальном гестозе (ЭГ). На основании данных, полученных при изучении позитивных свойств соединения РГПУ-151 в условиях ЭГ, можно предполагать возможность использования его в качестве базиса для разработки лекарственного препарата с целью профилактики и лечения преэклампсии.

Система методических подходов к изучению гравидопротекторной активности новых веществ применяется при проведении исследований в лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НИИ фармакологии при ВолгГМУ, на кафедре фармакологии, кафедре фармакологии и

биофармации ФУВ ВолгГМУ, кафедрах фармакологии НИУ «БелГУ» и Пятигорского медико-фармацевтического института.

Результаты работы включены в лекционный материал для студентов лечебного, педиатрического, фармацевтического факультетов, слушателей факультета усовершенствования врачей и провизоров на кафедрах фармакологии, фармакологии и биофармации ФУВ ВолгГМУ, фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института, НИУ «Белгородский государственный медицинский университет».

### **Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации. Степень достоверности результатов.**

В диссертационной работе использованы современные методы исследования, адекватные поставленным задачам. Эксперименты проведены на достаточном для обоснованных заключений количестве животных.

Выводы логически завершают анализ представленного материала, корректны, обоснованы, отражают наиболее значимые результаты и дают основание для практических рекомендаций.

Статистическую обработку результатов исследований автор проводил с использованием стандартных параметрических и непараметрических методов, с учетом предварительной проверки выборок на нормальность распределения.

Достоверность полученных соискателем данных не вызывает сомнений.

Диссертация В.И.Карамышевой качественно оформлена в соответствии с существующими требованиями и изложена на 164 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 9 таблицами и 30 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы (глава I), методов исследования (глава II), экспериментальной части (главы 3-7), заключения, выводов и научно-практических рекомендаций. Список литературы включает 166 отечественных и 160 иностранных источников.

Разделы диссертации имеют адекватное построение, характеризуются четкостью и последовательностью изложения, корректностью суждений и логичностью выводов.

Таким образом, диссертационное исследование является полностью законченным. Автореферат и 15 опубликованных работ (в том числе 6 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК) полностью раскрывают содержание диссертации.

Основные материалы диссертации докладывались и обсуждались на многочисленных Всероссийских и межвузовских конференциях.

### **Заключение.**

Диссертация В.И. Карамышевой «Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза», 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 задачи – создания на основе аналогов ГАМК средств с гравидопротекторными свойствами для профилактики и терапии гестозов, имеющей большое значение для фармакологии и клинической фармакологии и практического здравоохранения в целом. По актуальности, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует критериям «Положения о порядке присуждении ученых степеней...» (Постановление Правительства РФ от 24.09. 2013 г, №842),

которым должна отвечать диссертация на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании лаборатории психофармакологии ФБГУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН 28.07.2014 г, протокол № 8.

Зав. лабораторией психофармакологии  
ФБГУ «НИИ фармакологии  
имени В.В.Закусова» РАМН,  
з.д.н., д.м.н., профессор

Т.А. Воронина

Специальность, по которой защищена докторская диссертация  
Т.А.Ворониной: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,  
Адрес. 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8, тел. +7 (495) 601-24-14,  
e-mail - tavoronina@comtv.ru

Подпись Т.А. Ворониной заверяю,  
Ученый секретарь ФГБУ  
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН,  
Кандидат биологических наук

Крайнева В.А.