

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**на диссертационную работу Литвинова Андрея Андреевича «Церебропротекторные свойства солей гамма-оксимасляной кислоты и некоторые аспекты механизма их действия», 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 темы исследования**

В клинической практике занял прочное место целый ряд препаратов, применяющихся для лечения нарушений мозгового кровообращения. Однако до сих пор не решена проблема поиска лекарственных средств, которые бы в полной мере удовлетворяли потребностям клинических специалистов. В связи с этим большое значение имеет разработка новых лекарственных средств с церебропротекторными свойствами, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. К подобным веществам относятся производные естественных нейромедиаторов, которые обладают комплексом позитивных эффектов при цереброваскулярных расстройствах. Это определяет актуальность экспериментальных исследований новых соединений в целях коррекции нарушений мозгового кровообращения.

**Целью** исследования явилось экспериментальное изучение эффективности применения магния оксibuтирата для лечения острого нарушения мозгового кровообращения при ишемическом и травматическом повреждении мозга.

Диссертация изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, выводов и списка литературы, включающего отечественные и зарубежные источники. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 25 рисунками, список литературы включает 82 отечественных и 161 зарубежных источников.

Диссертация построена по традиционному типу. Во введении автором обоснована актуальность создания и экспериментального исследования

производных гамма-оксимасляной кислоты в качестве эффективных и безопасных церебропротекторных средств, четко сформулированы цель, задачи исследования, приведены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методы исследования, внедрение результатов исследования, связь темы исследования с проблемным планом фармацевтических наук, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад автора, представлены положения, выносимые на защиту.

В 1-й главе изложены современные представления о фармакологической активности гамма-оксимасляной кислоты, а также солей магния и лития. Проанализированы литературные данные о возможных механизмах действия указанных соединений.

2-я глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования, включая описание и характеристику используемых соединений, экспериментальных животных, документов и стандартов, а также методов изучения церебропротекторных свойств солей гамма-оксимасляной кислоты и препаратов сравнения.

В 3-й и 4-й главе автором приведены экспериментальные данные по изучению церебропротекторных свойств соединений при их однократном профилактическом применении на моделях неполной ишемии и преходящей ишемии головного мозга у крыс. Представлены данные о влиянии соединений на выживаемость, неврологический, мнестический, когнитивный дефицит после моделирования патологии.

В 5-й главе описаны результаты изучения церебропротекторных свойств магния, лития и натрия оксibuтиратов при их однократном лечебном применении на модели травматического повреждения головного мозга. В исследовании отражены результаты оценки неврологического, поведенческого и моторного дефицита после моделирования патологии.

В 6-й главе отражены результаты оценки курсового лечебного применения солей гамма-оксимасляной кислоты на неврологический, поведенческий,

сенсомоторный дефицит при фокальной ишемии на фоне эндотелиальной дисфункции у крыс.

7-я глава посвящена выявлению вероятных механизмов действия исследуемых соединений на моделях гипоксии, травматического повреждения головного мозга и фокальной ишемии на фоне эндотелиальной дисфункции. В главе представлены результаты оценки противогипоксических свойств, влияния соединений на биохимические и реологические показатели крови, уровень локального мозгового кровотока, эндотелиопротекторных свойств и противоотечного действия солей гамма-оксималяной кислоты.

8-я глава (обсуждение результатов) является самостоятельным разделом диссертации, где автор подробно анализирует полученные результаты.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности научных положений и проведенных исследований, подтверждается использованием в качестве теоретической и методологической базы фундаментальных научных трудов российских ученых (Мирзоян Р.С., Плотников М.Б., Гаевый М.Д., Ганнушкина И.В. и др.), а также зарубежных исследователей (Ed. Yanlin Wang-Fischer, Tamura A., Attwell D., Combs D. J. И др.), развивающих фармакодинамические подходы к созданию новых эффективных лекарственных средств с церебропротекторными свойствами.

В ходе исследования диссертантом использовано 242 источника, включая отечественные и зарубежные, в том числе монографии, статьи из периодических изданий, а также руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

Для диссертационной работы автором выбраны современные методики сбора и обработки исходных данных. Результаты исследования получены на достаточном количестве экспериментальных животных. Методы изучения солей гамма-оксималяной кислоты соответствуют руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Все основные положения

диссертационной работы аргументированы и дают основания для дальнейших изучения церебропротекторных свойств магния оксибутирата. Выверенные цифровые материалы таблиц и построенных графиков достоверны и не вызывают сомнений. Для анализа результатов использованы адекватные современные методы математической статистики.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена комплексным подходом к изучению церебропротекторной активности солей гамма- оксимасляной кислоты и подтверждается впечатляющим объемом экспериментов, выполненных на большом количестве крыс и мышей, а также выбором адекватных параметрических и непараметрических критериев для статистической обработки результатов. Полученные в исследовании Литвинова А.А. результаты и выводы обладают научной новизной, так как сравнительное исследование церебропротекторных свойств магния, натрия и лития оксибутиратов на различных моделях ишемического и травматического повреждения головного мозга было проведено впервые. В работе убедительно доказано, что магния оксибутират превосходит по церебропротекторной активности натрия и лития оксибутират, а также ряд препаратов сравнения, что в первую очередь связано с выраженными противогипоксическими, эндотелиопротекторными и противоотечными свойствами.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость работы Литвинова А.А. заключается в проведении системного анализа церебропротекторных свойств солей гамма-оксимасляной кислоты при различных режимах их введения и на различных моделях острого нарушения мозгового кровообращения, а также в определении вероятных механизмов действия исследуемых веществ. Представленные в диссертации научные положения и результаты изучения церебропротекторных свойств новых соединений и известных препаратов используются в лекционном материале на фармацевтических кафедрах Волгоградского ГМУ, что является их практическим использованием.

## **Общая оценка содержания и оформления диссертации**

Автореферат отражает все основные положения диссертации, по материалам которой опубликовано 12 печатных работ. Цель, поставленная в диссертации достигнута, поэтому данное исследование можно считать завершенным. Отмечая теоретическую и практическую значимость диссертационного исследования А.А. Литвинова необходимо отметить следующие недостатки. Некоторые из них нуждаются в комментариях соискателя.

1. Известно, что выраженность неврологического дефицита в результате острого нарушения мозгового кровообращения сопряжена с первичным объемом необратимо поврежденной ткани мозга и его увеличением за счет зоны пенумбры в первые несколько суток. Почему в исследовании не проводилась оценка размеров очага инсульта, особенно в случае профилактического введения препаратов?

2. В разных тестах, проведенных для оценки церебропротекторных свойств исследуемых соединений и уточнения механизмов действия, автором использовались разные наборы препаратов сравнения. Так, мексидол использовался в этом качестве реже остальных - кавинтона, магния сульфата, пирацетами и пикамилона. Чем определялся выбор препаратов сравнения в каждой серии экспериментов?

3. По тексту работы встречаются орфографические, синтаксические и стилистические ошибки, неудачные выражения, а также не совсем корректные названия рисунков и таблиц.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, диссертационная работа Литвинова Андрея Андреевича на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Церебропротекторные свойства солей гамма-оксимасляной кислоты и некоторые аспекты механизма их действия» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи,

связанной с изучением церебропротекторных свойств солей гамма-оксимасляной кислоты. Работа содержит положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в фармакологии, и отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, а её автор Литвинов Андрей Андреевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент, доктор фармацевтических наук,  
доцент, заведующая кафедрой фармацевтической химии,  
фармакогнозии и организации

фармацевтического дела

Факультета фундаментальной медицины

ФГБОУ ВО «Московский государственный

университет имени М.В. Ломоносова»

Каленикова Елена Игоревна

г. Москва, Ломоносовский пр-т, д.,31, корп.5 Телефон: +7(495) 932-9911

Адрес электронной почты: [eikaleni@fbm.msu.ru](mailto:eikaleni@fbm.msu.ru)

### **Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования**

1. Белоусова М.А., Корсакова Е.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях - Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014.- Т. 77.- № 11.- С. 36-44.
2. Токарева О.Г., Иванов А.В., Данилова Н.В., Городецкая Е.А., Мальков П.Г., Гайфуллин Н.М., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Влияние коэнзима Q 10 на миокард в острой стадии повреждения при экспериментальном инфаркте - Экспериментальная и клиническая фармакология.- 2014.- Т. 77.- № 7. С. 8-10.
3. Ivanov A., Tokareva O., Gorodetskaya E., Kalenikova E., Medvedev O. Cardioprotection with intravenous injection of Coenzyme Q10 is limited by time of administration after onset of myocardial infarction in rats - Journal of Clinical and Experimental Cardiology.- 2014 Т. 5.- № 4.

4. Иванов А.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Однократное внутривенное введение коэнзима Q10 защищает миокард, подвергшийся необратимой ишемии - Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2013. -Т. 155.- № 6.- С. 736-739.
5. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Белоусова М.А., Харитоновна Е.В., Токарева О.В., Артемьева М.М., Медведев О.С. Внутривенное введение коэнзима Q10 повышает его содержание в головном мозге крыс - Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014. - Т. 77. - № 10. - С. 36-37.
6. Токарева О.Г., Харитоновна Е.В., Мареев В.Ю., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Влияние коэнзима Q<sub>10</sub> в составе стандартной терапии больных хронической сердечной недостаточностью на плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида Журнал сердечная недостаточность. - 2014. - Т. 15. - № 4 (85). - С. 232-237.
7. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике - теоритические основы и результаты клинических исследований - Кардиология. - 2010. - № 6. - С. 34.