

ОТЗЫВ

официального оппонента Яснецова Виктора Владимировича
на диссертацию Крайновой Юлии Сергеевны
«Эффективность цинковой соли таурина при ишемическом поражении
головного мозга (экспериментальное *in vivo* и *in vitro* исследование)»,
представленную в диссертационный совет Д 208.040.13 на базе ФГАОУ
ВО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы

В настоящее время количество пациентов с цереброваскулярными заболеваниями ишемической природы продолжает увеличиваться как в России, так и в большинстве стран мира. При этом все чаще острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) происходит у трудоспособных и социально активных лиц среднего возраста.

Изучение различных аспектов развития ОНМК в последние годы значительно активизировалось, что привело к существенному прогрессу в области профилактики, лечения и восстановления после перенесенного инсульта, а также к снижению смертности от этого заболевания. Но несмотря на наличие широкого спектра современных лекарственных препаратов для лечения ишемического инсульта, зачастую они не являются средствами патогенетической терапии, недостаточно эффективны и имеют серьезные побочные эффекты. При этом исходы заболевания в течение многих лет продолжают оставаться крайне неблагоприятными – большинство больных, перенесших ОНМК, навсегда становятся инвалидами.

В связи с этим актуальность диссертационного исследования Ю.С.Крайновой, посвященного изучению нейропротекторной активности нового производного 2-аминоэтансульфоновой кислоты при различных вариантах ОНМК ишемической природы у животных и некоторых компонентов механизма его действия, не вызывает сомнений.

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

Учитывая достаточный объем хорошо спланированных исследований, выполненных как на животных (10 белых нелинейных крыс обоего пола и 168 крыс-самцов линии Sprague-Dawley), так и на культурах клеток, использование современных и адекватных поставленным задачам методов исследования (фармакологических, биофизических и др.) и высокотехнологичного оборудования, детальный анализ полученных результатов можно утверждать, что положения, выводы и рекомендации диссертации являются научно обоснованными. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов проведенного исследования.

Достоверность и научная новизна исследования

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью адекватных методов математической статистики, общепринятых в медико-биологических исследованиях, в связи с чем достоверность полученных результатов и сделанных на этом основании выводов не вызывает сомнений.

Впервые показано, что новое производное 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-3-18 в дозах 29 и 58 мг/кг при профилактическом внутривенном введении у крыс на модели фокальной ишемии головного мозга с последующей реперфузией способно ограничивать объем ишемического поражения, частично предотвращать формирование моторных расстройств на 1 и 7 сутки после ОНМК и подавлять увеличение концентрации глутаминовой кислоты в области поражения и плазме крови. При этом соединение в дозе 58 мг/кг по выраженности действия не уступает препарату сравнения нимодипину в дозе 1,6 мг/кг. Кроме того, ЛХТ-3-18 уменьшает выраженность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в головном мозге животных и повышает антиоксидантную активность ткани в области поражения.

Выявлено, что ЛХТ-3-18 (профилактическое внутривенное введение в дозах 29 и 58 мг/кг) у крыс на модели необратимой перевязки среднемозговой артерии на 7 и 14 сутки уменьшает объем некроза ткани ипсилатерального полушария головного мозга и выраженность неврологического дефицита.

С помощью кальциевого нейроиimidжинга и иммуноцитохимического исследования установлено, что ЛХТ-3-18 оказывает защитное действие на нейроны и астроциты гиппокампа в условиях 40-минутной глюкозо-кислородной депривации (OGD) в культуре клеток за счет блокады NMDA-рецепторов, а также нейроглиального взаимодействия и подавления OGD-индуцированных эксайтотоксических явлений в нейронах.

Также продемонстрировано, что ЛХТ-3-18 и используемая в качестве вещества сравнения магнийсодержащая соль таурина ФС-ЛХТ-317 защищают на фоне индукции OGD не только глутамат-, но и ГАМК-ергические нейроны, в том числе клетки, содержащие парвальбумин в качестве кальций-связывающего белка.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научно-практическое значение результатов диссертации определяется следующими обстоятельствами. Во-первых, они раскрывают эффекты и объясняют ключевые механизмы нейропротекторного действия нового цинксодержащего соединения таурина. Во-вторых, комплекс полученных автором результатов может быть использован исследователями для проведения поиска, скрининга и прогнозирования эффектов в рядах химических веществ родственной структуры. Тот факт, что представленное исследование выполнено в рамках гранта Минобрнауки России подчеркивает практическую и теоретическую значимость и свидетельствует о серьезной оценке в экспертном сообществе.

Внедрение результатов исследования

Внедрение результатов диссертации осуществлено на уровне исследовательской организации. Полученные диссертантом данные используются в учебном процессе на кафедрах теоретического профиля медицинского института Национального исследовательского мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, а также в научной работе структурных подразделений Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ведущих исследовательскую работу в области фармакологии.

Оценка объема, структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 130 листах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 2 главы с описанием результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список обозначений и сокращений и библиографический список, содержащий 218 источников, из которых 202 – зарубежные. Работа содержит 6 таблиц и иллюстрирована 38 рисунками.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, данные об апробации материалов исследования, сведения о публикациях результатов и личном вкладе автора.

В обзоре литературы приведены современные данные об основных патогенетических процессах, лежащих в основе ишемического и реперфузионного поражения головного мозга, изложены представления о роли естественных антиоксидантов в профилактике и коррекции данной патологии и рассмотрены перспективные фармакологические стратегии, которые могут применяться при различных видах ОНМК.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены характеристика нового производного 2-аминоэтансульфоновой кислоты и

методы оценки его нейропротекторного действия. Автором использованы модели фокальной ишемии головного мозга с последующей реперфузией и необратимой перевязки среднемозговой артерии, а также детально описаны способы приготовления клеточных культур для проведения исследования механизма действия нового соединения *in vitro*.

В главе 3 автор излагает результаты собственных исследований нейропротекторной активности цинкового соли таурина: продемонстрирована динамика объема повреждения ткани головного мозга и двигательных нарушений у животных на разных этапах формирования ОНМК. Кроме того, показано его влияние на концентрацию глутаминовой кислоты в очаге ишемического поражения и плазме крови, а также на интенсивность процессов ПОЛ и антиоксидантную активность ткани головного мозга.

Особого внимания заслуживают результаты, описанные в главе 4 и посвященные изучению выживаемости различных типов нейронов смешанной нейроглиальной культуры гиппокампа. Установлено, что ЛХТ-3-18 в различных концентрациях повышает выживаемость парвальбумин-содержащих ГАМК-ергических нейронов при культивировании в условиях OGD. Следует подчеркнуть, что данные результаты получены с помощью современного метода внутриклеточного биоимиджинга с использованием флуоресцентного зонда Fura-2.

В разделе «Заключение» проведен подробный анализ полученных результатов, обобщены компоненты механизма реализации защитного действия нового соединения и сформулированы перспективы разработки темы в дальнейшем.

Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из полученных данных, обоснованы, строго аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования и положениям, выносимым на защиту.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

Результаты исследований опубликованы в 8 печатных работах, в том числе в 3 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных возражений диссертация не вызывает, однако в ней встречаются опечатки, неточности, неудачные стилистические обороты.

Также при ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

1. Каковы возможные перспективы клинического применения исследованного Вами нового производного таурина, учитывая его наибольшую эффективность при профилактическом введении?

2. С помощью каких механизмов, по Вашему мнению, реализуется влияние соединения ЛХТ-3-18 на выраженность процессов ПОЛ в головном мозге животных и антиоксидантную активность ткани в области поражения?

Следует отметить, что сделанные замечания, безусловно, не снижают общую положительную оценку диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Крайновой Юлии Сергеевны «Эффективность цинковой соли таурина при ишемическом поражении головного мозга (экспериментальное *in vivo* и *in vitro* исследование)» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – поиск эффективных методов фармакологической профилактики и коррекции ишемического поражения головного мозга, имеющей существенное значение для фармакологии и клинической фармакологии. По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости результатов и объёму проведенных исследований работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(шифр специальности:
14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология),
ведущий научный сотрудник
лаборатории экспериментальной
и клинической фармакологии
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Государственный научный центр РФ –
Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук
(ГНЦ РФ – ИМБП РАН)



Яснецов Виктор Владимирович

«17» марта 2020 г.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, 76А,
телефон: 8 (903) 700-87-18, e-mail: vicyas@yandex.ru

Подпись *д.м.н. Яснецова В.В.* заверяю

Ученый секретарь
ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
доктор биологических наук



Левинских Маргарита Александровна