

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
федерального государственного бюджетного
учреждения «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



Ю.В. ОЛЕФИР

«10» МАРТА 2020 г.

О Т З Ы В

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической значимости диссертационной работы КРАЙНОВОЙ Юлии Сергеевны «Эффективность цинковой соли таурина при ишемическом поражении головного мозга (экспериментальное *in vivo* и *in vitro* исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования

Проблема поиска новых фармакотерапевтических средств, обладающих церебропротекторной активностью при ишемическом, реперфузионном, дегенеративно-дистрофическом поражении головного мозга остается актуальной в настоящее время. Это определяется тем, что спектр клинических проявлений патологического процесса, включающий расстройства двига-

тельной и чувствительной сфер, нарушения мнестической и когнитивной функций, во многом определяют прогноз и исход рассматриваемой патологии. Немаловажным обстоятельством является и то, что адекватная лекарственная терапия ишемического нарушения мозгового кровообращения в острейший и острый периоды заболеваний, включающая использование тромболитических и нейропротекторных препаратов, весьма недешева. С другой стороны, нельзя не отметить, что возможности современного арсенала противоишемических лекарственных средств с доказанной эффективностью при острой патологии головного мозга, довольно ограничены – они оказываются малоэффективными в случае развития реперфузионного синдрома.

Все это определяет важность и необходимость изыскания и изучения новых отечественных перспективных молекул потенциальных лекарственных средств для профилактики и лечения ишемического и реперфузионного поражения головного мозга, применение которых сочетало бы в себе высокую эффективность и безопасность. К таковым относятся производные известных, хорошо себя зарекомендовавших соединений, модификацией химической структуры которых возможно оптимизировать как профиль безопасности, так и спектр активности.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и экономики России

Настоящий диссертационный проект выполнен при частичной финансовой поддержке государственного контракта №14.N08.11.0183 от 22.11.2017 года на выполнение прикладных научных исследований и экспериментальных разработок «Доклинические исследования лекарственного средства, действующего на NMDA-рецептор (ионотропный глутаматный рецептор) – глутаматный сайт, ионный канал, для лечения острых нарушений мозгового кровообращения», шифр 2017-14-N08-0088 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», в соответствии с комплексным планом научных исследований ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» и

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Ю.С. Крайновой, не вызывает сомнений. Она обусловлена следующим: впервые проведено фармакологическое обоснование церебропротекторного действия цинка 2-аминоэтансульфоата (ЛХТ-318) на моделях острого нарушения мозгового кровообращения у крыс. Автором установлено, что соединение ЛХТ-318 при внутривенном введении в дозах, пропорциональных с учетом биологического переноса 2,5 и 5% от показателя ЛД₁₀₀, определенного для крыс, проявляет свойства скавенджера глутаминовой кислоты из периферической крови как интактных животных, так и крыс с острой фокальной ишемией головного мозга. Автором доказано влияние соединения ЛХТ-318 на размеры поражения головного мозга и явления моторного дефицита: введение вещества ограничивает размер зон некроза и сдерживает двигательные расстройства на 1 и 7 сутки после формирования нарушения мозгового кровообращения. Соединение ЛХТ-318 продемонстрировало свойства по оптимизации свободнорадикальных процессов в поврежденных областях головного мозга животных.

При проведении серий экспериментов на смешанной нейроглиальной культуре клеток гиппокампа крыс Sprague Dawley установлена способность ЛХТ-318 повышать выживаемость ГАМКергических нейронов в условиях воспроизведения ишемического состояния. Установлены антагонистические свойства ЛХТ-318 в отношении канала NMDA-рецептора: они является высокоселективным и не затрагивает другие ионотропные рецепторы.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием комплекса адекватных современных методов, из которых обращают на себя внимание метод изучения выживаемости нейронов в культуре клеток при создании ишемических условий, а также использование

метода внутриклеточного флуоресцентного биоимиджинга для регистрации кальциевого ответа NMDA-рецепторов.

Объем проведенных исследований достаточен для получения объективных данных. Статистическая обработка полученных материалов проведена с использованием современного пакета статистических программ для персонального компьютера. Полученные числовые данные корректно обработаны общепринятыми методами статистики, что позволяет считать результаты достоверными. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном количестве экспериментов и аргументировано доказываются соответствующими исследованиями. Выводы и положения диссертации достаточно обоснованы и логически вытекают из представленного материала. Научно-практические рекомендации соответствуют содержанию работы и заслуживают одобрения.

Значимость результатов работы для науки и практики

Результаты исследования Ю.С. Крайновой носят как большое теоретическое значение, так и имеют несомненную практическую значимость. Они раскрывают новые аспекты фармакодинамики циклических соединений таурина, в том числе с органическими анионами и цинксодержащими группировками. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что вещество ЛХТ-3187 может представлять интерес как источник создания нового эффективного и безопасного церебропротекторного лекарственного средства.

Результаты работы внедрены в учебную работу кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». Результаты исследования используются в научной работе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), лаборатории фармакологии и отдела хи-

мии, технологии и аналитического контроля АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ».

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, из которых имеется 3 публикаций в центральных рецензируемых изданиях и журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

1. Учитывая несомненную теоретическую значимость выполненного Крайновой Ю.С. исследования, применение основных выводов и положений работы можно рекомендовать к внедрению в научно-исследовательскую работу лабораторий и кафедр, специализирующихся на исследованиях фармакологии церебропротекторных, антиишемических и антигипоксических лекарственных средств, физиологии и патофизиологии ЦНС, осуществлении доклинических исследований лекарственных препаратов, в частности, в работу лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств и лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «БелГУ», кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России, кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

2. Приоритетные результаты, свидетельствующие о церебропротекторном действии цинка таурината (ЛХТ-318), а также механизмах установленной активности, могут быть использованы при чтении лекций и проведении лабораторных занятий по соответствующим разделам учебной программы

дисциплины «Фармакология» в медицинских и фармацевтических ВУЗах России.

3. Результаты проведенного диссертантом исследования могут быть рекомендованы к использованию при разработке образовательных программ, факультативных курсов и написании учебных пособий и методических рекомендаций для аспирантов и докторантов, обучающихся по направлению подготовки «Фундаментальная медицина» и профилю «Фармакология, клиническая фармакология», а также ординаторов медицинских и фармацевтических специальностей.

Замечания

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление, она построена по традиционному плану, изложена грамотным научным языком и соответствует всем необходимым требованиям. Автор проделал значительную экспериментальную и аналитическую работу, имеющую важное теоретическое и практическое значение. Принципиальных замечаний по работе нет.

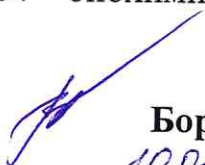
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Крайновой Юлии Сергеевны «Эффективность цинковой соли таурина при ишемическом поражении головного мозга (экспериментальное *in vivo* и *in vitro* исследование)» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии – изыскание перспективных лекарственных веществ, обладающих церебропротекторным действием при ишемическом поражении головного мозга и обоснование механизма их действия. По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Ю.С. Крайновой полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвер-

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

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Управления экспертизы безопасности лекарственных средств (протокол № 1 от 17 февраля 2020 г.).

Заместитель генерального директора по научной работе
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
доктор медицинских наук (03.00.04 – биохимия, медицинские науки),
доцент по кафедре фармакологии
с курсом фармакотерапии ФПДО



Борис Константинович Романов

10.03.2020

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2
Электронный адрес: romanov@exrmed.ru, телефон: + 8-903-149-82-83

Подпись д.м.н., доцента Романова Б.К. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
кандидат медицинских наук (03.02.03 – микробиология),
старший научный сотрудник

Владимир Иванович Климов

« 10 » МАРТА 2020 г.

