

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Курза Елены Владимировны «Изучение цереброваскулярных эффектов МК-801, глутаминовой кислоты и производных адамантана», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность. Ишемия головного мозга является одной из ведущих причин повреждения нервных клеток, приводящая к прогрессирующей дисфункции центральной нервной системы, что проявляется в нарушении качества жизни и развитии различных заболеваний. Поэтому, поиск и исследование препаратов, нормализующих кровоснабжение головного мозга в условиях его ишемии, является актуальной задачей современной фармакологии и медицины. Именно этому вопросу посвящено диссертационное исследование Курза Елены Владимировны.

Научная новизна и научно-практическая значимость работы не вызывает сомнений. В лаборатории фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова" на протяжении многих лет проводятся исследования по изучению механизма действия известных лекарственных средств и изысканию новых препаратов, улучшающих мозговое кровообращение. В результате проведенных исследований была сформулирована гипотеза о важной роли системы ГАМК в регуляции тонуса сосудов мозга, подвергнутого ишемическому воздействию. Результаты диссертационного исследования Курза Е.В. являются новым подтверждением высказанной выше гипотезы. Автором было показано, что увеличение локального кровотока у крыс после глобальной преходящей ишемии, вызываемое неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов МК-801 и агонистом этих рецепторов – глутаминовой кислотой не проявляются на фоне блокады ГАМК_A рецепторов бичукуллином, что свидетельствует в пользу ГАМК-ергического механизма их действия. Согласно литературным

данным в гладких мышцах сосудов головного мозга присутствуют ГАМК_A-рецепторы, которые идентичны рецепторам, расположенным на нейронах, активация которых связана с открытием хлорных каналов, что ведет к гиперполяризации мембраны гладких мышц сосудов, их расслаблению и увеличению кровотока. Поиск NMDA и AMPA- рецепторов в мозговых сосудах человека (гладкая мышца и энтероциты), кролика, крысы и коровы не увенчались успехом, что говорит об опосредованном действия глутамата и NMDA на тонус сосудов. Данные, полученные в работе Курза Е.В. позволяют предположить, что расширительное действие этих нейромедиаторов реализуется через активацию ГАМК_A-рецепторов. ***В качестве пожелания*** - для дальнейшего понимания механизма реализации этих эффектов было бы интересно провести исследование на фоне действия блокатора NO-синтаз, так как в литературе имеются данные об участии этого газотрансмитера в регуляции мозгового кровотока в условиях ишемии и активации глутаматергической системы.

Общая характеристика работы. Диссертационное исследование Курзы Е.В. построено по традиционному плану, изложено на 155 страницах текста и содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, заключение, выводы и список литературы. В обзоре литературы рассмотрены существующие представления о патогенезе ишемического поражения мозга, роль тормозной ГАМК-эргической и возбуждающей глутамат-эргической систем в этом процессе. Подробно изложены имеющиеся литературные данные о цереброваскулярных эффектах, используемых в работе антагониста NMDA-рецепторов МК-801 и глутаминовой кислоты. Проанализированы литературные данные о действии производных адамантана на мозговое кровообращение. Все вышеперечисленное выше дало возможность диссертанту сформулировать цель исследования и перейти к изложению материалов и методов исследования.

Исследование выполнялось на нелинейных крысах-самцах под уретановым наркозом. Линейную скорость кровотока измерялась с помощью доплеровской флоуметрии, метод которой подробно изложен в диссертации. Кроме того, в течение эксперимента измерялось артериальное давление, что давало возможность рассчитывать сопротивление мозговых сосудов. Моделирование глобальной преходящей ишемии головного мозга производили общепринятым методом. Все используемые методы адекватны поставленным задачам и не вызывают возражения. Обоснованность положений и выводов диссертации не вызывает сомнений. *Хотелось бы пожелать в дальнейшем* при проведении подобных экспериментов измерять в ходе работы напряжение CO_2 в крови, так как под наркозом при естественной вентиляции легких часто возникает гиперкапния, что может существенно влиять на мозговое кровообращение или использовать искусственную вентиляцию легких экспериментальных животных.

Результаты экспериментов изложены в трех главах, первая из которых посвящена изучению влияния антагониста NDMA-рецепторов МК-801 и глутаминовой кислоты на мозговое кровообращение. Полученные данные изложены в виде таблиц и оригинальных записей, что способствует лучшему пониманию происходящих изменений в регистрируемых параметрах. *В качестве замечания* хотелось бы указать автору на очень мелкие обозначения основных осей и названия кривых на картинках, как в диссертации, так и в автореферате. Результаты исследования, изложенные в этой главе, были обсуждены мною выше.

Следующая глава посвящена изучению влияния на локальный мозговой кровоток производных адамантана: гимантана, мемантина и 5-гидроксиадамантина-2-ОН. Было показано, что увеличение локального кровотока под влиянием гимантана не связано с дофаминергическими системами мозга и сосудов, а обусловлено, в основном его влиянием на ГАМК-ергические механизмы регуляции мозгового кровотока.

Вопрос: на оригинальной кривой, иллюстрирующей этот эффект (рис.8) обращает на себя внимание достаточно быстрое и резкое (примерно на 70 мм рт ст.) падение артериального давления через 30-40 минут (на оси нет шкалы делений по времени) после введения гимантана на фоне действия бикукуллина. С чем это можно связать? Или просто неудачная иллюстрация?

Третья глава результатов посвящена изучению влияния новых производных 5-гидроксиадамantan-2-ОН никотиновой и янтарной кислот на мозговое кровообращение. Изучались новые производные адамантана, синтезированные в НИИ фармакологии имени В.В.Закусова. Скрининг новых производных позволил выделить эффект действия моноэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-ОН. Было показано, что этот препарат обладает значительной цереброваскулярной противоишемической активностью и превосходит в этом отношении другие изученные новые производные адамантана. И что еще важно, препарат не понижает уровень артериального давления.

В заключении автор обсуждает полученные результаты с точки зрения наиболее эффективных способов защиты мозга от повреждения, одним из которых и, по-видимому, самым важным является восстановление кровообращения в ишемизированной области и роли в этих процессах основных нейромедиаторов.

Выводы соответствуют полученным результатам, список литературы состоит из 226 цитируемых литературных источников, из которых 52 являются русскоязычными. Автореферат полностью отражает текст диссертационного исследования. Результаты диссертации опубликованы в 7 печатных работ, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Высказанные вопросы и замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Курза Елены Владимировны «Изучение цереброваскулярных эффектов МК-801, глутаминовой кислоты и производных адамантана» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи - оценки взаимодействия глутамат- и ГАМК-ергических механизмов регуляции мозгового кровообращения и поиска новых препаратов с цереброваскулярной противоишемической активностью, имеющей существенное значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

По актуальности темы, методологическому и методическому подходу к решению поставленных задач, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Курза Елена Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Доктор биологических наук,
профессор, ведущий научный сотрудник
кафедры физиологии человека и животных
биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»

Медведева Наталия Александровна

29 сентября 2017 г.

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮЩИЙ

Документы в биологическом факультете МГУ



МГУ им. М.В. Ломоносова. Москва, 119192, Ленинские горы, д.1, стр.12;
моб.тел.:+7(903)610-7206; e-mail: namedved@gmail.com