

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновациям
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»



Николай Иванович Репников

«24» марта 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») по диссертационной работе Музыко Елены Андреевны «Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность

Преэклампсия является тяжелым мультисистемным заболеванием, которое затрагивает от 3% до 5% беременностей во всем мире [Kassebaum N.J., Barber R.M., Bhutta Z.A. et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016; 388(10053):1775-181.]. Наличие этого осложнения беременности способствует развитию неблагоприятных последствий, как у матери, так и у ребенка. Многочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что у таких детей чаще возникают нарушения со стороны нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и других систем в разные периоды жизни [de Souza Rugolo L.M.S., Bentlin M.R., Trindade C.E.P. Preeclampsia: early and late neonatal outcomes // Neoreviews. 2012; 13(9):e532-e541; Maher G.M., O'Keeffe W., Kearney P.M. et al. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis // JAMA psychiatry. 2018;

75(8): 809-819; Lu H.Q., Hu R. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism // American Journal of Perinatology Reports. 2019; 9(3):e275-e291.].

Несмотря на успехи в развитии современной медицины, частота встречаемости преэклампсии остается на высоком уровне, что повышает вероятность возникновения отклонений у детей в разные периоды индивидуального развития. При этом, лекарственная терапия, которая применяется для коррекции осложнений преэклампсии не всегда удовлетворяет требования клиницистов. В этой связи актуальность диссертационной работы Музыко Елены Андреевны не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы, согласуются с целью и задачами исследования, основываются на результатах, полученных в ходе выполнения диссертационной работы. Достоверность последних подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием высокотехнологичного оборудования и современных методов исследования, корректной статистической обработкой результатов с применением соответствующих критериев и предварительной проверкой выборок на нормальность распределения.

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые было показано действие ранней (с 40 по 70 день жизни) и поздней (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК – сукцикардом, салифеном и фенибутом – на психическое и физическое развитие, метаболические показатели в ближайшие и отдаленные периоды онтогенеза потомства от крыс с экспериментальной преэклампсией.

Было выявлено, что при терапии исследуемыми веществами в adolescentном периоде у животных опытных групп в 3, 6, 12 и 18 месяцев отмечалось снижение уровня тревоги, ограничение компульсивного и депрессивного поведения, улучшение кратковременной памяти, мышечной силы, выносливости и координации. Фармакологическая коррекция производными ГАМК с 40 по 70 день жизни нивелировала негативное влияние экспериментальной преэклампсии на углеводный и липидный обмен

потомства разного возраста, однако наибольшей эффективностью обладал сукцикард, который превосходил или был сопоставим с препаратом сравнения пантогамом. Раннее введение сукцикарда, салифена, фенибута способствовало улучшению экскреторной функции почек, снижению уровня малонового диальдегида, увеличению активности супероксиддисмутазы и каталазы в плазме в возрасте 8 и 14 месяцев у потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией.

Фармакологическая коррекция с 24 по 25 месяц жизни производными ГАМК приводила к нормализации параметров поведения, улучшению когнитивных функций и показателей углеводного и липидного обменов у крыс опытных групп. Внутривенное введение сукцикарда потомству на поздних этапах онтогенеза оказывало благоприятное влияние на физическую работоспособность, способствовало ограничению процессов перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантных ферментов.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты представляют несомненный научно-практический интерес. Установлено положительное влияние фармакологической коррекции производными ГАМК на психоэмоциональное состояние, физическую работоспособность, показатели липидного и углеводного обменов, антиоксидантного статуса потомства крыс с экспериментальной преэклампсией. Наиболее эффективным был сукцикард, что предполагает возможность создания на его основе препарата для коррекции негативных последствий у потомства, рожденного матерями с осложненной беременностью, как на ранних, так и на поздних стадиях индивидуального развития.

Разработанная автором система методических подходов к изучению веществ, ограничивающих негативное действие экспериментальной преэклампсии на состояние потомства, используются в работе научных лабораторий Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством Волгоградского государственного медицинского университета.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация написана в соответствии с ГОСТом и изложена на 228 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 289 источников, из них 71 отечественных и 218 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 49 таблицами и 42 рисунками.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад, степень достоверности и апробация результатов.

Обзор литературы логично построен, содержит актуальные данные. В нем подробно изложены современные представления о патогенетических механизмах развития преэклампсии и ее ранних и отдаленных последствиях у детей. Материал, представленный в обзоре, хорошо структурирован, дополнен иллюстративным материалом, который наглядно подчеркивает ключевые аспекты представленной информации.

Во второй главе «Материалы и методы» содержится подробное и четкое описание использованных подходов, материалов и методов исследования. Экспериментальная преэклампсия моделировалась путем замены питьевой воды на 1,8% р-р NaCl у беременных крыс с 1-го по 21-й день гестации. В исследовании участвовало 443 крысенка, рожденных самками с физиологической и осложненной беременностью. При проведении экспериментов были использованы методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств и учтены требования приказа МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» и директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Протокол исследования был одобрен Региональным Исследовательским Этическим Комитетом Волгоградской области.

В третьей главе «Ранние постнатальные осложнения экспериментальной преэклампсии у потомства» представлены данные о психическом развитии, физической работоспособности, выделительной функции почек и состоянии углеводного и липидного обмена у 40-дневного потомства крыс с экспериментальной преэклампсией. Обнаруженные отклонения у животных,

рожденных самками с осложненной беременностью, послужили основанием для проведения второго этапа экспериментов.

Четвертая глава «Влияние ранней (с 40 по 70 день жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК на последствия экспериментальной преэклампсии у потомства в разные периоды постнатального онтогенеза» содержит подробное описание действия сукцикарда, салифена, фенибута и пантогама на тревожное, депрессивное, компульсивное поведение, когнитивные функции, физическую работоспособность, показатели углеводного и липидного обменов, экскреторную функцию почек, активность антиоксидантных ферментов у потомства, рожденного крысами с экспериментальной преэклампсией, начиная с 70 дней до 20 месяцев. В 18-20 месяцев эффект от терапии в раннем возрасте стал менее выражен, поэтому на следующем этапе эксперимента была проведена повторная фармакологическая коррекция отклонений, наблюдавшихся у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией.

В пятой главе «Влияние поздней (с 24 по 25 месяц жизни) фармакологической коррекции производными ГАМК на последствия экспериментальной преэклампсии у потомства» отмечается, что исследуемые вещества – сукцикард, салифен и фенибут – также положительно влияли на параметры, аналогичные рассмотренным в предыдущей главе. Однако при изучении кратковременной памяти, физической работоспособности, оксидантного и антиоксидантного статуса было показано, что в большей степени был эффективен сукцикард, он был сопоставим или превосходил препарат сравнения.

Диссертация завершается обсуждением полученных результатов, 7 выводами, и научно-практическими рекомендациями.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Отдельные опечатки не умаляют достоинства этой значительной по объему и ценной с научно-практической точки зрения работы. После ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы, которые носят уточняющий характер:

1. Существует много производных ГАМК. Чем обусловлен выбор сукцикарда, салифена и фенибута в качестве потенциальных средств для коррекции отклонений у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией?

2. Объясните, почему при изучении физической работоспособности в тесте «Плавание до предела с грузом» вы считаете, что параметр выносливости животных носит аэробно-анаэробный характер?

3. У 40-дневного потомства не было достоверных отличий показателей липидного обмена между группами, почему вы продолжили его изучение в дальнейшем?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Основные положения диссертационной работы Музыко Елены Андреевны полностью отражены в четко структурированном и хорошо оформленном автореферате. Представленные таблицы и иллюстрации способствуют наиболее полному восприятию результатов исследования.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в печати

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 8 научных статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 6 из которых индексируются в базе данных Scopus.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Музыко Елены Андреевны на тему: «Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным исследованием. В диссертации на современном уровне решены важные задачи, направленные доклиническое изучение средств и способов коррекции постгипоксических осложнений у потомства крыс с экспериментальной преэклампсией, что имеет существенное значение для фармакологии. По актуальности проблемы, методическому уровню, объему выполненных исследований, их новизне и научно-практической значимости диссертационное исследование соответствует требованиям Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», а Музыко Е.А.

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 4 от 24.03 2021 г.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», д.м.н., профессор

М.В. Покровский

Подпись д.м.н., проф. М.В. Покровского удостоверяю.



308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Тел.: +7 (4722) 30-12-11, e-mail: Info@bsu.edu.ru

<https://www.bsu.edu.ru>

В диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
(400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

по диссертационной работе Музыко Елены Андреевны «Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Полное наименование организации в соответствии с Уставом	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ»
Почтовый адрес организации	308015, Российская Федерация, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85
Веб-сайт	https://www.bsu.edu.ru
Телефон	+7 (4722) 30-12-11
Адрес электронной почты	Info@bsu.edu.ru
Сведения о руководителе ведущей организации	Полухин Олег Николаевич - ректор, доктор политических наук, профессор. Тел.: +7(4722)30-12-11 e-mail: Rector@bsu.edu.ru
Сведения о заместителе руководителя ведущей организации	Репников Николай Иванович - проректор по науке, кандидат физико-математических наук Тел.: +7(4722) 30-10-23 e-mail: ViceRectorScience@bsu.edu.ru
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Покровский Михаил Владимирович - заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института, руководитель Научно-исследовательского института фармакологии живых систем НИУ «БелГУ», доктор медицинских наук, профессор Тел.:+7 (4722)30-18-59 e-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru
Список основных публикаций сотрудников института по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет	1. Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфные локусы гена ESR1 ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. № 6. – С. 583-591.
	2. Юракова А.В., Скачилова С.Я., Даниленко Л.М., Затолокина М.А., Затолокина Е.С., Гуреева А.В. Изучение эффективности производных 3-оксипиридина при коррекции нарушений в условиях экспериментальной преэклампсии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 1 (73). – С. 133-136.
	3. Голубев И.В., Затолокина М.А., Гуреев В.В., Полянская А.В., Гуреева А.В., Авдеева Е.В., Затолокина

	<p>Е.С. Влияние пептида, имитирующего α-спираль β эритропоэтина, на развитие морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 2 (74). – С. 53-56.</p>
	<p>4. Гуреев В.В., Покровский М.В., Локтева Т.И., Анциферова О.Е., Юракова А.В., Покровская Т.Г., Пересыпкина А.А., Корокин М.В., Гудырев О.С., Победа А.С., Якушев В.И., Корокина Л.В., Лазарева Г.А., Гуреева Е.Г., Жилинкова Л.А., Затолокина М.А., Щуровская К.В., Колесниченко П.Д., Пахомов С.П., Северинова О.В., Голубев И.В., Ивахно Е.Н., Поветка Е.Е., Гуреева А.В., Вайн Д.С., Мурашев Б.В., Прошин А.Ю. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции асиалированным эритропоэтином при АДМА-подобной модели преэклампсии. Патент на изобретение RU 2707060 С1, 21.11.2019. Заявка № 2019118596 от 14.06.2019.</p>
	<p>5. Гуреев В.В., Покровский М.В., Юракова А.В., Анциферова О.Е., Локтева Т.И., Покровская Т.Г., Пересыпкина А.А., Корокин М.В., Гудырев О.С., Победа А.С., Якушев В.И., Корокина Л.В., Лазарева Г.А., Гуреева Е.Г., Жилинкова Л.А., Затолокина М.А., Щуровская К.В., Колесниченко П.Д., Пахомов С.П., Северинова О.В., Голубев И.В., Ивахно Е.Н., Поветка Е.Е., Гуреева А.В., Вайн Д.С., Жученко М.А. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции карбамилированным дарбэпоэтином при АДМА-подобной модели преэклампсии. Патент на изобретение RU 2707057 С1, 21.11.2019. Заявка № 2019118601 от 14.06.2019.</p>
	<p>6. Анциферова О.Е., Юракова А.В., Локтева Т.И., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Пересыпкина А.А., Корокин М.В., Гудырев О.С., Победа А.С., Якушев В.И., Корокина Л.В., Лазарева Г.А., Гуреева Е.Г., Жилинкова Л.А., Затолокина М.А., Щуровская К.В., Гуреев В.В. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции триметазином при АДМА-подобной модели преэклампсии. Патент на изобретение RU 2700563 С1, 17.09.2019. Заявка № 2018132791 от 14.09.2018.</p>

Проректор по науке,
к.ф.-м.н.



Н.И. Репников

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» (НИУ «БелГУ»)



НИУ
БелГУ
BELGOROD STATE
UNIVERSITY (BSU)

Победы ул., д. 85, г. Белгород, 308015; e-mail: info@bsu.edu.ru,
тел.: (4722) 30-12-11, факс 30-10-12, Web: http://www.bsu.edu.ru
ОКПО 02079230, ОГРН 1023101664519, ИНН/КПП 3123035312/312301001

15.01.2021 № 081049-215
№ _____ от _____

Председателю
диссертационного совета
Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Минздрава России, д.м.н., профессору,
академику РАН Петрову В.И.

Глубокоуважаемый Владимир Иванович!

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Музыко Елены Андреевны на тему «Влияние производных ГАМК на отдаленные последствия отягощенного раннего онтогенеза» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями п. 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и направлен в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России в установленные сроки.

Проректор по науке НИУ «БелГУ»



Репников Н.И.