

Отзыв официального оппонента, доктора медицинских наук,

профессора Ших Евгении Валерьевны

на диссертацию А.В. Пронина «Нейропротекторные эффекты органических солей лития», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06- Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования.

Среди патологий нервной системы особое место занимают нейродегенеративные заболевания, под которыми понимают наследственные или спорадически встречающиеся прогрессирующие нарушения функций нервной системы, связанные с дегенеративными изменениями и гибелью нервных клеток. Десятки миллионов людей в мире страдают нейродегенеративными заболеваниями, к которым относятся болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и многие другие.

Нейродегенеративные заболевания быстро прогрессируют, что заканчивается инвалидизацией больных и летальным исходом. Нейродегенеративный характер поражения нервной системы присутствует и при хронической ишемии мозга, сопровождающейся снижением когнитивных функций. В мире деменцией страдает около 35 млн человек старше 65 лет, а к 2040 г. общее количество людей с деменцией может превысить 100 млн.

Актуальность кандидатской диссертации Пронина А.В. обусловлена перспективностью применения препаратов лития в лечении заболеваний нервной системы. В результате проведенного исследования установлены максимально информативные критерии оценки выживаемости культуры зернистых нейронов мозжечка при действии соединений лития в модели глутаматного стресса.

В связи с этим, актуальность темы диссертационной работы Пронина Артема Викторовича, посвященной изучению нейропротекторных свойств органических соединений лития, не вызывает сомнений.

Данная работа является фрагментом комплексных исследований кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. В ранее проведенном в ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России диссертационном исследовании было установлено, что на фоне применения глюконата лития отмечается преимущественное накопление лития в лобных долях головного мозга. Кроме того, в экспериментальных доклинических исследованиях с использованием теста «открытое поле» в модификации Я. Буреша и оценки сложного двигательного поведения по шкале Combs и D'Алесу, была показана нейропротекторная активность органической соли лития - лития глюконата.

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

В соответствии со сформулированной целью работы в исследовании были поставлены шесть задач, которые полностью ее раскрывают.

На защиту автор выносит четыре положения. В первом из них автор доказал, что органические соли лития (цитрат лития, аскорбат лития) способствуют поддержанию стабильных концентраций иона лития в цельной крови, в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала лития. Второе положение определяет нейропротекторный эффект цитрата лития в модели глутаматного стресса. В модели глутаматного стресса максимальный нейропротекторный эффект цитрата лития наблюдался в концентрации 0,2 ммоль/л. При этой концентрации цитрата лития выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка повышалась, в среднем, на 20%. В третьем положении диссертации автором был выявлен нейропротекторный эффект аскорбата

лития. Результаты анализа эмпирических функций распределения значений выживаемости нейронов в условиях глутаматного стресса при использовании аскорбата лития в концентрациях 0,2, 0,5, 1,0 ммоль/л показали достоверное отличие от результатов, полученных при действии глутамата без добавления аскорбата лития. Четвертое положение, выносимое на защиту, выдвигает гипотезу в соответствии с которой, аскорбат - и цитрат-анионы способствуют более эффективному транспорту ионов лития в нейроны.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов, соответствующих поставленным задачам.

Статистический анализ экспериментальных данных включает комплекс современных методов, обеспечивающих достоверность представленного цифрового материала.

Результаты диссертационной работы опубликованы в журналах перечня ВАК, рекомендуемых по специальности 14.03.06- Фармакология, клиническая фармакология, а также индексируемых в базах данных Scopus: «Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова», «Neuroscience and behavioral physiology», «Неврология, нейропсихиатрия, нейросоматика».

Основные положения диссертации представлены в виде устных и постерных докладов на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), Юбилейном XX форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2016» Общероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Москва, 2016), X международном научно-практическом конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2015), XI международном научно-практическом конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016), 23-й международной специализированной выставке «АПТЕКА-2016» (Москва, 2016), на 2-й Всероссийской конференции с международным участием

Научного центра неврологии «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Москва, 2016), III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Иваново, 2017), IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018), V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018).

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, на кафедре морфологии, физиологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО «Ивановская государственная сельскохозяйственная академия имени Д.К. Беляева».

Совокупность указанных данных позволяет признать основные положения работы, выводы, сформулированные в диссертации, достаточно обоснованными.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Новизна диссертационного исследования А.В. Пронина определяется установлением закономерностей биораспределения органических солей лития в органах и тканях экспериментальных животных с компартиментализацией в головном мозге крыс.

Автором предложены морфологические, в том числе и морфометрические критерии диагностики степени выживаемости зернистых нейронов мозжечка в условиях глутаматного стресса с разработкой на их основе положения о нейропротекторном эффекте органических солей лития. Дана детальная трактовка нейропротекторного эффекта препаратов лития с дифференцированной оценкой свойств ионов лития и анионов.

В исследовании содержатся новые фундаментальные сведения о сравнительной характеристике нейропротекторных эффектов органических солей лития, свидетельствующие о наличии широких перспектив использования полученных результатов в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Важным является выявленная и доказанная автором максимальная концентрация органических соединений лития в крови и тканях головного мозга с сохранением стабильности указанных показателей в определенном временном диапазоне. В связи с полученными в диссертационном исследовании автором данными о нейропротекторных свойствах органических солей лития, накопление лития в головном мозге важно для осуществления его профилактического и терапевтического потенциала.

Оценка содержания и структура работы.

Оформление диссертации выдержано в традиционном стиле. Работа включает введение, обзор литературы с привлечением 262 литературных источников, главы: «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований» с обсуждением результатов, заключение, выводы и указатель литературы (на русском языке - 22 источника, на иностранном языке - 240 источников)

Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 68 рисунками.

В главе «Материалы и методы исследования» изложены основные этапы экспериментов с детализацией методических приемов в реализации поставленных задач.

В главе «Результаты собственных исследований» автор строго придерживается единой системы представления полученных данных по всем выделенным этапам двух экспериментов в полном соответствии с алгоритмом их детального анализа.

Заключение посвящено обсуждению результатов проведенного исследования на основе сопоставления собственных результатов исследования и данных, опубликованных в литературе.

Обсуждение полученных результатов завершается формулировкой 6-ти выводов, логично вытекающих из поставленной цели, задач, анализа собственных результатов, полученных в эксперименте.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность эмпирического материала.

Автору принадлежит определяющая роль в разработке задач в соответствии с поставленной целью исследования, а также – обоснование путей их достижения. Проведен анализ большого количества литературы, разработан дизайн исследования, самостоятельно осуществлена основная часть экспериментов, проведен анализ результатов, статистическая обработка, сформулированы выводы.

В целом, работа оценивается положительно, принципиальных замечаний не имеет.

В работе встречаются отдельные погрешности стиля, опечатки, которые не имеют принципиального значения и не снижают общей ценности работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Пронина Артема Викторовича на тему «Нейропротекторные эффекты органических солей лития», выполненная под руководством доктора медицинских наук Громовой Ольги Алексеевны и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, выполнена на достаточном методическом уровне и является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей

обоснованное научным поиском решение актуальной научной задачи – выявление нейропротекторного действия органических соединений лития, имеющей существенное значение для фармакологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Директор института профессионального образования,
заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

д.м.н., профессор, шифр научной специальности 14.00.51 –
Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и
физиотерапия

Е. В. Ших

Подпись Е.В. Ших заверяю:

ученый секретарь ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
«Заслуженный врач Российской Федерации», д.м.н., профессор



О.Н. Воскресенская

« 20 » 02 2020 г.

Адрес организации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Тел.: +7(499) 248-05-53.

Адрес электронной почты: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru