

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию

Адамян Наиры Айковны на тему:

«СИНТЕЗИРОВАННЫЕ НОВЫЕ КОРОТКИЕ ПЕПТИДЫ ГАМК И ПИРОГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В УПРАВЛЕНИИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ»

представленной на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук по специальности

14.00.14 - «Фармакология»

Диссертация Адамян Наиры Айковны посвящена комплексному изучению и сравнительной оценке фармакологической активности впервые синтезированных коротких пептидов пироглутамата и ГАМК: пироглутамилГАМК, этилового эфира пироглутамилГАМК и пироглутамил ди-ГАМК.

Актуальность выбранной темы несомненна, учитывая то, что создание новых средств для управления невропатической болью остается актуальной проблемой современной медицины, поскольку, несмотря на широкий арсенал лекарственных препаратов, используемых в этой области, невропатическая боль по своей распространённости имеет тенденцию к росту и превосходит диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания вместе взятые.

С другой стороны, учитывая то, что в последние годы в центре внимания ученых разных стран на основании изучения роли ГАМК-глутаматного баланса в процессах формирования боли, а также использования габапентиноидов (прегабалина, габапентина) при коррекции боли совместно с известными анальгетиками оказались короткие пептиды, содержащие ГАМК и пироглутаминовую кислоту, и была исследована их фармакологическая активность.

В своей работе диссертант поставил перед собой глобальную цель - провести сравнительное комплексное изучение фармакологической активности новых синтезированных коротких пептидов, содержащих ГАМК и пироглутаминовую кислоту.

Для достижения поставленной цели диссертантом была определена и успешно решена последовательная цепь многочисленных задач:

- изучение цереброваскулярной активности соединений в условиях острого нарушения мозгового кровообращения методом лазерно-доплеровской флоуметрии,
- оценка антиноцицептивной активности как отдельных пептидов, так и их комбинации с прегабалином с помощью теста «отдергивание хвоста»,
- изучение анальгезирующего эффекта в сочетании с прегабалином на модели невропатической боли, вызванной хроническим сдавливанием седалищного нерва, с использованием теста «горячая пластина» на тепловую чувствительность животных,
- наблюдение морфологических изменений на модели невропатической боли на примере этилового эфира пироглутамилГАМК,

- осуществление докиннг анализа с использованием программ GOLD и Autodock Vina для выявления потенциальных мишеней фармакологического действия исследуемых веществ.

В этом аспекте, несомненно, весьма интересным представляется детальное изучение цереброваскулярной активности дипептида ГАМК и пироглутаминовой кислоты, выражающаяся в способности восстанавливать нарушенный мозговой кровоток, равно как и анальгетического эффекта комбинаций пироглутамилГАМК, этилового эфира пироглутамилГАМК и пироглутамил ди-ГАМК и прегабалина, сопровождающийся увеличением общей двигательной активности животных без седативного эффекта, характерного для прегабалина. Последнее указывает на то, что в дальнейших доклинических исследованиях можно ожидать предотвращения нейропатической боли, сопровождающемся, вероятно, менее выраженными побочными эффектами.

Основное научно-практическое значение диссертации состоит в том, что в рамках диссертационной работы, установлены антиноцицептивная, анальгетическая, нейропротекторная и цереброваскулярная активность исследованных соединений на основе коротких пептидов ГАМК и пироглутаминовой кислоты, что в принципе открывает перспективы разработки потенциальных корректоров нарушений мозгового кровоснабжения и управления нейропатической болью. Выявлены цереброваскулярные эффекты дипептида пироглутамилГАМК, который в перспективе может стать основой для создания новых препаратов, корректирующих мозговое кровообращение.

Диссертационная работа изложена на 150 страницах, включает 62 рисунков, 6 таблиц. Диссертация состоит из: введения и 3 глав, 25 страниц обзора литературы, 13 страниц описания методов исследования, 48 страниц результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и 8 страниц приложения и списка литературы, включающего 240 отечественных и зарубежных источников.

Обзор литературных данных представляет собой описание патогенетических механизмов развития нейропатической боли и потенциальные мишени действия разных фармакологических средств, а также включает анализ литературы о роли ГАМК-ергической пластичности в патогенезе нейропатической боли. Автором проведен детальный исторический и критический анализ современных алгоритмов фармакологического лечения нейропатической боли.

В главе «Материалы и методы» автором детально представлены данные о методах использованных в диссертационной работе, дана характеристика использованных тестов и оборудования. Приведены методики использования GOLD и Autodock Vina систем для выявления потенциальных мишеней фармакологического действия исследуемых веществ.

В главах, включающих в себя представление собственных результатов подробно приведены результаты следующих исследований.

В экспериментальных условиях изучена фармакологическая активность новых синтезированных коротких пептидов ГАМК и пироглутаминовой кислоты – пироглутамилГАМК-а, этилового эфира пироглутамилГАМК-а и пироглутамил диГАМК-а, на основе *in silico* выявленных потенциальных мишеней их действия. Докиннг анализ протеин-лиганд возможных взаимодействий между исследуемыми короткими пептидами и ключевыми звеньями системы ГАМК - ГАМК-В рецептором, ГАТ-1 транспортным белком и

ГАМК-АТ ферментом, которые и предопределили исследование цереброваскулярных эффектов и анальгетической активности исследуемых соединений.

В модели острого нарушения мозгового кровотока, вызванного перевязкой правой общей сонной артерии, с применением метода лазер-доплеровской флоуметрии выявлено, что среди исследованных пептидов цереброваскулярной активностью обладает пироглутамилГАМК. После окклюзии, когда наблюдалось снижение локального мозгового кровотока на 36.3%, внутрибрюшинное введение указанного пептида в дозе 20 мг/кг сопровождалось увеличением нарушенного локального коркового кровотока по сравнению с окклюзией на 78.6%, восстанавливая исходный уровень показателя.

В тесте оценки ноцицепции "tail flick" выявлена антиноцицептивная активность как отдельных коротких пептидов, так и их сочетаний с прегабалином - препаратом первой линии лечения нейропатической боли. Мониторинг латентного времени отдергивания хвоста в указанном тесте показал, что введение пироглутамилГАМК-а в дозе 20 мг/кг (в/б) сопровождается увеличением исследуемого показателя, достигнув максимального значения на 60-й минуте эксперимента, превышая показатель контрольной группы на 20%. Антиноцицептивный эффект этилового эфира пироглутамилГАМК-а развивается несколько раньше (на 30-й минуте наблюдения), оставаясь без существенных сдвигов вплоть до 90-й минуты эксперимента. При введении пироглутамил диГАМК-а было зарегистрировано увеличение исследуемого показателя на 60-й, 90-й и 120-й минутах наблюдения по сравнению с контрольной группой на 17%, 21% и 25% соответственно.

Показано, что сочетание каждого из исследуемых коротких пептидов с прегабалином сопровождается не просто суммацией, но и потенцированием антиноцицептивного действия последнего. Установленный факт открывает перспективы для возможного снижения дозы прегабалина, а вместе с этим и уменьшения ожидаемых побочных эффектов препарата, таких как седация.

В модели нейропатической боли, вызванной хроническим сдавливанием седалищного нерва, выявлено анальгетическое действие сочетаний прегабалина и коротких пептидов, в тесте "hot plate". Обезболивающий эффект препаратов оценивался до моделирования и через 3, 5 и 7 дней после оперативного вмешательства по ряду поведенческих показателей, таких как частота и латентное время облизывания лап и прыжков животных, а также их общая двигательная активность и латентное время начала движений. Мониторинг указанных индикаторов болевого поведения животных свидетельствует о том, что сочетанное введение исследуемых коротких пептидов с прегабалином сопровождается выраженным развитием анальгетического эффекта. Примечательно, что подавление нейропатической боли под влиянием изучаемых сочетаний сопровождается повышением общей двигательной активности животных, что указывает на возможное предотвращение седации, характерной для прегабалина.

Морфологическими исследованиями в модели нейропатической боли, вызванной хроническим сдавливанием седалищного нерва, на примере этилового эфира пироглутамилГАМК-а, отличающегося особенностью быстрого развития антиноцицептивного эффекта, показано, что в устранении нейропатической боли исследуемыми короткими пептидами помимо антиноцицептивного и анальгетического эффектов, задействована также и их нейропротекторная способность.

Результаты проведенных исследований в конечном итоге позволили автору на основе полученных данных об антиноцицептивной, анальгетической, нейропротекторной и

цереброваскулярной активности исследованных пептидов сделать вполне научно обоснованные выводы о перспективе разработки потенциальных корректоров нарушений мозгового кровоснабжения, а так же новых средств управления нейропатической болью на основе использования коротких пептидов ГАМК и пироглутаминовой кислоты.

Разделы «Заключение» и «Выводы» отражают суть и содержание полученных диссертантом результатов. Диссертационная работа является законченным исследованием. Изложенные в ней результаты имеют несомненную научную новизну и практическую значимость.

Работа выполнена на высоком научном и техническом уровне, с использованием современного оборудования, качественных методик. Полученные результаты и выводы подтверждены большим массивом собственных экспериментальных данных. Их правильность не вызывает сомнений.

Автореферат адекватно передает содержание диссертации.

Количество опубликованных работ, апробация полученных результатов на научных конференциях являются достаточными для кандидатской диссертации.

Существенных замечаний к работе не имеется, однако к диссертанту имеется ряд вопросов и пожеланий.

1. Отдельные предложения в диссертации чрезвычайно длинные и их трудно понимать. В частности в обзоре литературы в главе есть одно предложение включающее в себя 60 слов на стр.14 или же другие, состоящее из 54 слов (стр. 35) и 76 слов (стр. 65). Нам кажется что лучше было использовать более короткие и простые предложения, которые позволили бы читающему лучше понять изложенное.
2. Детальное изучение некоторых рисунков вызывает сомнение в полученной автором статистически значимой разницы (рис. 47) несмотря на то, что для графика выбран черный цвет, видно что величины отклонения от средней перекрывают друг друга особенно на 5 день теста «hot plate».

3. Вопрос касающийся статистической обработки результатов. Почему для статического анализа выбраны результаты полученные в опытах на 27 крысах, тогда как в экспериментах задействованы 62 животных? Почему в сравниваемых между собой группах включено разное количество животных (7-контрольная и 10,11 и 12 экспериментальных)? Вероятно, причину можно было описать в диссертации.

Указанные замечания не являются принципиальными, в основном касаются оформления диссертации и не снижают положительное впечатление об уровне диссертационной работы.

По научному уровню, актуальности, содержанию, объему, полученным результатам диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Таким образом, диссертационная работа Адамян Наиры Айковны на тему: «Синтезированные новые короткие пептиды ГАМК и пироглутаминовой кислоты в

управлении нейропатической боли», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.00.14 - «Фармакология» является фактически законченным научным исследованием, соответствует требованиям пункта 7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в РА», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Официальный оппонент,
доктор биологических наук,
профессор



Оганесян Арег Спартакович

Подпись Оганесяна Арега Спартаковича

ЗАВЕРЯЮ

Заведующая отделом кадров
«Антидопинговое Агентство» ГНКО
«23» августа 2024 г
М.П.

Айвазян София Симоновна

