

ОТЗЫВ

официального оппонента Лесиовской Е.Е. на диссертационную работу Ковалевой Марии Александровны на тему: «Фармакология хинонов природного происхождения, оцененная в экспериментальных моделях нарушений углеводного и липидного обмена», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 03.01.04. - биохимия

Актуальность избранной темы. Актуальность выбранной темы определяется противоречивой ситуацией в области поиска, разработки и внедрения лекарственных средств для оказания помощи при метаболическом синдроме (МС). С одной стороны глубоко изучен этиопатогенез МС, с другой стороны не достаточно разработаны методологические подходы к доклинической и клинической оценке препаратов для его профилактики и лечения. В то же время потребность в таких препаратах возрастает неуклонно в связи с ростом числа больных, у которых выявляют МС и сахарный диабет 2 типа. Поэтому высока потребность отечественного здравоохранения в доступных экономически и при этом высоко эффективных и безопасных лекарственных средствах метаболического типа действия.

Новым направлением поиска таких препаратов является изучение природных веществ, восстанавливающих процессы обмена веществ в условиях дефицита кислорода и других неблагоприятных факторов. Значительный интерес работа представляет в связи с тем, что с применением адекватных способов оценки фармакологической активности, были экспериментально изучены и научно обоснованы основные эффекты и механизмы влияния на МС нового препарата Валеокор-Q10.

Новизна выполненного исследования определяется изучением эффективности оригинальных природных комплексов – комплексного препарата из панциря зеленых морских ежей (ПГНХМ), убидекаренона (субстанции японского производства из панциря зеленых морских ежей *Strongylocentrotus*) и сухого экстракта бадана на моделях МС. Впервые установлено, что изученные субстанции проявляют антиоксидантное, антигипергликемическое, гиперлипидемическое, панкреопротекторное и актопротекторное действие.

Впервые в данной экспериментальной работе доказана эффективность природных хинонов на моделях метаболического синдрома и сахарного диабета. Выявлены их преимущества перед широко применяемым гипогликемическим препаратом Метформин и экстрактом родиолы.

Теоретическая и практическая ценность работы состоит в том, что проведено доклиническое изучение эффективности и некоторых особенностей механизма действия новых комплексных субстанций на основе хинонов природного происхождения и выявлены их преимущества на моделях метаболического синдрома. Впервые установлена принципиальная возможность контроля уровня глюкозы в крови с помощью природных хинонов в условиях различных экспериментальных моделей гипергликемии. Весьма важно в теоретическом плане выявленное автором впервые сочетание свойств контроля уровня глюкозы, липидов и активизации выносливости в условиях принудительного плавания у производных хинона природного происхождения. Ранее подобные свойства были выявлены только у классических адаптогенов (серия работ по экстракту листьев женьшеня при нашем участии) и у веществ синтетического происхождения, например у биметила (Метапрот)(Бобков Ю.Г, 1978; Пастушенков Л.В., 1978, 1993).

Практически ценным следует признать вклад автора в оптимизацию методологии изучения механизма действия потенциальных метаболически активных веществ в условиях экспериментов, имитирующих патогенетические и клинические проявления МС.

Диссертация М.А.Ковалевой выполнена в ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» и ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им С.М.Кирова» МО РФ. Работа написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения, выводов и списка литературы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационное исследование Ковалевой М.А. выполнено на высоком методическом уровне с применением современных фармакологических и общепринятых биохимических, гистологических методов. Эксперименты выполнены в соответствии со строгим планом, позволившим автору последовательно решить все поставленные задачи.

Для оценки фармакологической активности изученных субстанций были использованы методы, адекватно моделирующие метаболический синдром у экспериментальных животных. Достоверность полученных результатов подкреплена известными методами, адекватными заявленной цели и корректной статистической обработкой полученных данных. Все исследования в условиях *in vivo* проведены на сертифицированных здоровых животных, содержащихся в соответствии с современными требованиями: было использовано 150 нелинейных мышей самцов, 60 крысах линии SHR, 72 неполовозрелых крысах линии Wistar (по 36 самок и самцов). В работе с животными автор выполнял требования Европейской конвенции по работе с лабораторными животными. Автор умело применил биохимический подход к оценке особенностей действия изучаемых объектов, а также использовала гистологический контроль в оценке их панкреопротекторных свойств.

Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 36 таблицами, 31 рисунком. Обзор литературы (глава 1) представляет самостоятельную ценность и может быть рекомендован к изданию. В главе 2 подробно изложены методы экспериментального исследования – фармакологические, биохимические, гистологические и

статистической обработки результатов. В главе 3 подробно представлены результаты собственных экспериментальных исследований. В главе 4 обсуждаются полученные результаты. Выводы достаточно полно отражают результаты, полученные автором на репрезентативной выборке экспериментальных животных. Самостоятельную ценность представляют сделанные автором практические рекомендации. Список литературы включает 173 источника, из них 120 – на иностранных языках.

Общие замечания по работе:

1. Использована не вполне отвечающая задачам работы методика «принудительного плавания», т.к. плавательный тест на мышах без применения отягощения в виде дополнительного груза отражает не столько физическую выносливость, сколько устойчивость к эмоциональному стрессу. Тест возможно применять в контексте задач данного исследования, но трактовка результатов должна быть несколько иной.

2. Не во всех тестах автор использовала диапазон доз изучаемых объектов и выбор применяемой дозы не был обоснован.

3. При оценке панкреозащитного эффекта не были изучены рутинные биохимические показатели, отражающие обменные процессы, в частности липидограммы животных.

4. Не в полной мере обоснован выбор препаратов сравнения, например, не очевидны причины выбора именно жидкого экстракта родиолы и препарата Янувия.

5. Автору не удалось избежать опечаток, не согласованных выражений (С.63, 64, 68,80, 84 и др.), некорректных формулировок, типа «из таблицы видно», «как видно из данных таблицы», а также в структуре таблиц было произвольно выбрано место для результатов группы, получавшей препарат сравнения, что затрудняло сравнительный анализ результатов.

6. Не совсем ясными из представленного в диссертации и автореферате материалов остались особенности состава препарата из панциря зеленых морских ежей и правомерно ли называть «препаратами» этот объект и

экстракт листьев бадана, возможно автор имел ввиду фармакологический препарат. Представляется, что изученные объекты являются субстанциями.

Кроме того, хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. Почему автор не применил ни одну из общепринятых в России методик оценки актопротекторной активности, моделирующих истощающие физические нагрузки?

2. Выявлены ли какие-либо преимущества отечественной субстанции из панциря морских ежей перед убидекареноном японского производства ?

3. Каковы предполагаемые механизмы актопротекторного и панкреозащитного действия изученных субстанций?

4. Каковы перспективы внедрения разработанных объектов в России?

5. Каковы ограничения в применении и возможные побочные эффекты у изученного субстанций?

Отмеченные недостатки не снижают качество выполненного исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Основные результаты диссертации опубликованы в 16 печатных работах, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и 1 статья в авторитетном зарубежном журнале. Они неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация М.А.Ковалевой на тему «Фармакология хинонов природного происхождения, оцененная в экспериментальных моделях нарушений углеводного и липидного обмена» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на современном научном уровне, содержит решение актуальной для фармакологии и биохимии задачи – разработки новых метаболитических протекторов природного происхождения. В работе приведены научные

результаты, имеющие важное теоретическое и практическое значение для экспериментальной и клинической фармакологии и биохимии. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Диссертационная работа отвечает критериям Постановления правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», а ее автор Ковалева Мария Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология и 03.01.04.- биохимия.

Официальный оппонент,
Ведущий научный сотрудник
лаборатории лекарственной
токсикологии
ФГБУН ИТ ФМБА России
доктор медицинских наук
профессор
(195197 Санкт-Петербург,
Ул. Васенко,4 кв.15
helenles@mail.ru)

Е.Е.Лесиовская

Подпись Е.Е.Лесиовской заверяю
Ученый секретарь
ФГБУН ИТ ФМБА России,
кандидат биологических наук

И.А.Шабунова

