

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертацию Ковалевой Марии Александровны «Фармакология хинонов природного происхождения, оцененная в экспериментальных моделях нарушений углеводного и липидного обмена», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 03.01.04 – биохимия

### **Актуальность диссертационного исследования**

Диссертационная работа М.А. Ковалевой посвящена безусловно актуальной теме – поиску новых лекарственных средств для коррекции нарушений углеводного и липидного метаболизма при инсулинорезистентности – ключевом патогенетическом звене формирования метаболического синдрома, объединяющего сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение и атеросклероз. Распространенность метаболического синдрома в современном индустриальном обществе среди лиц старше 30 лет составляет 10-20%, при этом коррекция метаболических нарушений представляет собой сложную задачу. Обычной практикой является назначение комплексной терапии с использованием нескольких препаратов из разных фармакологических групп. В своей работе на четырех экспериментальных моделях автор детально исследует эффекты двух новых хинон-содержащих препаратов природного происхождения в сопоставлении с несколькими известными лекарственными препаратами, применяющимися в терапии сахарного диабета 2 типа.

### **Научная новизна исследования**

Автором впервые установлено несколько существенных эффектов новых хинон-содержащих препаратов, а именно: для комплексного препарата из панциря зеленых морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis* (ПГНХМ) установлены антиоксидантный и гипогликемический эффекты, а для сухого экстракта бадана документированы гиполипидемический, гипогликемический и анорексигенный эффекты, а также впервые отмечена его актопротекторная



активность. Также впервые описан панкреопротекторный эффект известного препарата убидекаренона.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные автором данные имеют ярко выраженную практическую направленность и могут быть использованы для разработки лекарственных форм, их дальнейшей апробации, регистрации и продвижения на фармацевтическом рынке. Так, уже зарегистрирован новый препарат Валеокор-Q10®, а данные, полученные в отношении фармакологической активности сухого экстракта бадана, легли в основу патента РФ.

### **Структура диссертации, степень обоснованности и достоверности полученных результатов**

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 133 машинописных страницах и содержит главы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение и выводы» и «Научно-практические рекомендации». Список цитируемой литературы включает 173 источника, из них 53 отечественных и 120 зарубежных авторов. Иллюстративный материал достаточный, он представлен 36 таблицами и 31 рисунком. Текст автореферата полностью отражает содержание диссертации.

Глава «Введение» имеет все необходимые разделы. Цель, задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту сформулированы корректно, и замечаний не вызывают.

Обзор литературы основывается на современных источниках и имеет четкую связь с задачами исследования: обобщены данные по биохимическим механизмам формирования инсулинорезистентности, дан детальный обзор всех фармацевтических групп лекарственных препаратов, используемых в терапии сахарного диабета 2 типа с особым выделением препаратов антиоксидантной направленности, а также дан обзор существующих экспериментальных моделей.

В главе «Материалы и методы» описаны использованные лекарственные препараты со всеми необходимыми атрибутами, в том числе указана



стандартизация экстрактов, дана детальная характеристика группам лабораторных животных и приведен удобный для восприятия дизайн исследования на четырех моделях. Биохимические и гистологические методы анализа, описанные в этом разделе, давно известны, но в настоящее время продолжают широко использоваться.

Глава «Результаты» структурирована в соответствии с экспериментальными моделями: стрептозотоцин-индуцированный диабет у мышей, неонатальный стрептозотоцин-индуцированный диабет у крыс, экспериментальный метаболический синдром, вызванный высококалорийной диетой у крыс и тест принудительного плавания у мышей. В каждой модели результаты тестируемых лекарственных средств сопоставляются с известными препаратами. Данные, представленные в таблицах, убедительно демонстрируют статистически значимые антигипергликемический, антиоксидантный, актопротекторный эффекты ПГНХМ и сухого экстракта бадана, сопоставимые с коммерческими фармацевтическими препаратами. Гистологические данные подтверждают панкреатопротекторную активность известного средства убидекаренона.

### **Замечания и вопросы**

1. Методика определения концентраций стабильных метаболитов оксида азота (т.е. суммы нитритов и нитратов) описана на с. 57 недостаточно детально: идет ли речь об известном реактиве Грисса, или используется что-то другое на основе сульфаниламида? Что использовали для депротенинизации? Проводился ли контроль полноты восстановления нитратов? Вопросы возникают в связи с известной «капризностью» метода Грисса. Кроме того, значимость данных, приведенных в табл. 15, демонстрирующих рост концентраций метаболитов оксида азота, должна оцениваться очень осторожно, что связано с наличием не только эндотелиальной NO-синтазы, но и других. Литературные данные об уровне нитритов/нитратов при сахарном диабете весьма противоречивы [Arapkan AS et al. // J Diabetes Complications 2003, 17:343-8; Zahedi AS et al. // Clin



Biochem 2008, 41:1342-7]. В связи с этим вывод 4 является недостаточно обоснованным.

2. Раздел «Статистическая обработка данных» написан достаточно грамотно. В нем указывается, что распределение всех данных проверялось на нормальность, и в зависимости от результата использовались как параметрические, так и непараметрические методы. Поэтому вызывает удивление тот факт, что под всеми таблицами указывается t-критерий Стьюдента. В малочисленных выборках, таких как  $n=6$  (табл. 18-19), или даже  $n=10$  считается правильным использовать только непараметрические методы проверки статистических гипотез. Использование t-теста требует не только нормальности распределения данных, но и равенства дисперсий в сравниваемых группах. Между тем, все данные представлены как  $M \pm m$ . Стандартная ошибка среднего  $m$  не является мерой дисперсии. Поэтому более корректно было бы показать стандартное отклонение или размах.
3. Оформление работы носит следы некоторой небрежности и торопливости. Много опечаток, а иногда орфографических ошибок. Более существенным являются ошибки в указаниях единиц измерения, например: Глутатион – в ммоль/мл, т.е. моль/л (табл.14)? Следует отметить, что в данном случае более правильно относить количество глутатиона на единицу гемоглобина, как это делается в большинстве публикаций по данной проблеме. Иногда единицы измерения не приводятся вовсе (табл. 17, 24-25). Несколько внутритекстовых ссылок не находятся в списке литературы.

Подводя итог, следует сказать, что в целом работа производит благоприятное впечатление. Положения, выносимые на защиту, являются доказанными. Выводы соответствуют поставленным задачам и суммируют результаты проведенного исследования. Указанные выше замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают существенным образом качества представленного материала.



