

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

(ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А
Санкт-Петербург, 197376

Телефон (812) 234-57-29. Факс: (812) 234-60-44
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Санкт-Петербургской
государственной
химико-фармацевтической
академии
профессор



Е. В. Флисюк

« 09 » 11 2015 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Ковалевой Марии Александровны «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 темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Метаболический синдром в настоящее время относится к одной из приоритетных проблем медицины, поскольку это состояние лежит в основе развития и прогрессирования сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, атеросклероза, ожирения. По данным различных авторов, эти заболевания лидируют по смертности и утрате трудоспособности среди населения индустриально развитых стран, где распространенность метаболического синдрома у лиц старше 40 лет составляет до 40%.

Метаболический синдром - комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность, представляющая собой нарушение биологического ответа периферических тканей организма на воздействие инсулина. Современное понятие инсулино-

резистентности, учитывая огромное биологическое значение инсулина в регуляции, как метаболических (обмен углеводов, жиров и белков), так и митогенных процессов (процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов) в клетках, не сводится только к характеристике метаболизма углеводов, а кроме того, включает в себя изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др.

Одним из основных патогенетических механизмов развития метаболического синдрома и его осложнений признаются процессы свободнорадикального окисления в результате длительного и выраженного окислительного стресса. К настоящему времени работ, посвященных исследованию свободно-радикального окисления при различных патологических состояниях, довольно много, однако данных о развитии окислительного стресса при метаболическом синдроме явно недостаточно. Для усиления механизмов защиты от вредного воздействия свободных радикалов в медицинской практике широко применяются антиоксиданты природного и синтетического происхождения. В последние годы в качестве дополнительной метаболической терапии активно изучаются растительные антиоксиданты, в частности фенольные соединения.

В связи с этим, актуальность темы диссертационной работы Ковалевой Марии Александровны не вызывает сомнений, поскольку данное исследование находится в русле решения практически важной проблемы изыскания и определения фармакологической и биохимической активности хинонов природного происхождения на экспериментальных моделях нарушения углеводного и липидного обменов.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором выполнено комплексное экспериментальное исследование на моделях сахарного диабета 2 типа и гиперкалорийной диеты по изучению

влияния препаратов, имеющих в основе хиноны природного происхождения и убидекаренона на показатели углеводного и липидного обменов. Для комплексного препарата из панциря зеленых морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis* впервые установлены антиоксидантный и гипогликемический эффекты. В результате получены новые сведения о качественных и количественных характеристиках нарушений обмена при моделировании патологии и точках приложения изучаемых фармакологических агентов.

Несмотря на то, что листья бадана относятся к традиционному для народной медицины лекарственному сырью, доказательных исследований по идентификации основных типов действия (в первую очередь влияния на разные виды метаболизма) не проводилось. Установлено влияние сухого экстракта бадана на липидный и углеводный обмены. Полученные данные позволяют рекомендовать листья бадана для включения в перечень официальных растительных средств.

Выводы, сформулированные автором, закономерно вытекают из полученных результатов, и отражают новизну выполненного исследования. Привлекает внимание патогенетически обоснованный подход к оценке исследуемых параметров, последовательность, ясность и краткость изложения.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Выполненное М.А. Ковалевой исследование позволило раскрыть новые аспекты применения препаратов природного происхождения с гипогликемическим и антиоксидантным действием при экспериментальных нарушениях углеводного и липидного обмена. Выявлен факт органопротекторного действия убидекаренона при моделировании поражения поджелудочной железы у животных. С учетом полученных результатов многообещающим представляется дальнейшее исследование изученных

фармакологических агентов в качестве средств адъювантной терапии сахарного диабета 2 типа.

Совокупность полученных данных позволит лучше представлять механизмы развития фармакологических эффектов средств с антиоксидантным действием при дисметаболических расстройствах и, возможно, послужит основой для создания новых лекарственных препаратов.

Структура и содержание работы.

Работа построена по традиционному плану. Включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, данные собственных исследований, обсуждение результатов и выводы, список литературы. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, включает в себя 36 таблиц и 31 рисунок. Список литературы содержит 173 источника, из них 120 - иностранных. Основные положения работы отражены в 12 печатных работах, из них 4 - в изданиях, рекомендуемых ВАК.

Текст работы не лишен стилистических огрехов, повторов и опечаток, однако они не портят общего положительного впечатления от исследования.

В обзоре литературы (глава 1) автор отразил патогенез сахарного диабета 2 типа, достаточно подробно рассмотрев биохимические и молекулярные механизмы его развития. Рассмотрены практически все современные препараты для лечения сахарного диабета, используемые в клинической практике. Особое внимание уделено препаратам с антиоксидантной активностью в качестве перспективных средств для адъювантной терапии этого заболевания.

В главе 2 представлено описание исследуемых объектов, используемых лабораторных животных, методы биохимического, биометрического, морфологического анализа и статистической обработки полученных данных. Для решения поставленных в работе задач диссертантом использовано несколько экспериментальных моделей, в том числе модель стрептозотоцин-

индуцированного диабета и дисметаболических нарушений на фоне гиперкалорийной диеты. Приведены сведения о применяемых в исследовании препаратах, однако ни обоснования их выбора, ни обоснования используемых доз, к сожалению, не представлено.

Итоги собственных исследований изложены автором в главе 3. Подробно описаны полученные результаты о влиянии природных хинонов (комплексный препарат из панциря зеленых морских ежей *Strongylocentrotus droebachiensis*, экстракта бадана, убидекаренон) на утилизацию глюкозы и антиоксидантный статус при экспериментальном стрептозотоцин-индуцированном диабете. Несмотря на то, что главное направление диссертационного исследования – определение фармакологической активности хинонов природного происхождения, более подробно исследован убидекаренон, а именно его влияние на углеводный и липидный обмен на модели неонатального стрептозотоцин-индуцированного диабета. Описано его положительное влияние на поджелудочную железу, доказанное морфологическим исследованием.

Актопротекторное действие убидекаренона является хорошо известным и изученным ранее, однако, этот эффект, является непрямым, так как у спортсменов препарат не повышает прямых показателей физической работоспособности, но повышает восстановление после физических нагрузок. Кроме того, проведение одного только теста Порсолта является недостаточным для того, чтобы говорить о наличии или отсутствии у препарата актопротекторной активности.

Для экстракта бадана на модели гиперкалорийной диеты установлено его влияние на динамику потребления пищи, массу тела, показатели углеводного и жирового обменов. К сожалению, нельзя согласиться с автором относительно эффективности экстракта бадана по влиянию на основные исследуемые показатели, так как, за редким исключением, они статистически

достоверно не отличаются от группы сравнения или контрольной группы. Полученные автором данные в тесте «открытое поле» (изменения по 2-м показателям) недостаточны для того, чтобы сделать вывод о наличии депрессантной активности сибутрамина и их стоило бы дополнить данными «теста Порсолта» или другими методиками.

В главе обсуждение результатов диссертантом проанализированы найденные им факты и соотнесены с имеющимися в настоящее время научными данными. Выводы диссертации изложены в соответствии с полученными результатами.

По итогам изучения работы можно сделать вывод о том, что задачи исследования соответствовали поставленной цели, а результаты отвечали на вопросы, поставленные в задачах. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы. Опубликованные автором работы адекватно отражают основные результаты проведенного исследования. Тема диссертации соответствует научным специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 03.01.04 – биохимия.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования являются предпосылкой для создания препаратов для адьювантной терапии сахарного диабета и метаболических расстройств. Применение растительных и синтетических хинонов также может представлять большой интерес в плане коррекции побочного действия статинов, традиционно используемых в терапии дислипидемий на фоне метаболических расстройств

Учитывая научную и практическую значимость представленной работы, научному коллективу ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» целесообразно продолжить исследования в данном направлении.

В то же время, результаты изучения убидекаринона, представленные в

диссертации не могут быть основанием для применения этого препарата для улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам у спортсменов.

Замечания к работе.

1. Несмотря на то, что в материалах и методах исследования заявлено применения U-критерия для выборок с распределением, отличающимся от нормального и малых выборок, нигде в материалах нет упоминания об использовании этого критерия, и даже малые выборки сравниваются с использованием t-критерия.
2. Автор достаточно произвольно проводит сравнения между группами, сравнивая полученные данные то с интактными животными, то с контрольными и практически не проводя сравнения между группами исследуемых препаратов.
3. Результаты собственного исследования практически не иллюстрированы графическим материалом (не считая гистологических фотографий и рисунков из литературных источников).
4. Автор, при обсуждении механизмов действия исследуемых в работе фармакологических агентов, в ряде случаев допускает с биохимической точки зрения некорректные формулировки, в частности, пируват не может подвергаться катаболизму (метаболизировать) в ЦТК, т.к. не является метаболитом данного процесса.

Вопросы по работе.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. Является ли методика определения стабильных метаболитов оксида азота адаптированной для биоматериала? Кто автор этой методики?
2. Насколько концентрация в крови стабильных метаболитов оксида азота коррелирует с концентрацией NO в эндотелии сосудов и насколько можно судить по этой концентрации в крови о развитии эндотелиальной

дисфункции?

3. Чем автор может объяснить тот факт, что несмотря на анорексигенный эффект экстракта бадана и сибутрамина, к концу эксперимента масса тела животных оказалась статистически неразличимой с контрольной группой?

4. При развитии окислительного стресса в организме возникает дисбаланс между содержанием прооксидантов и компонентами антиоксидантной защиты. Известно, что ведущую роль в защите клеток от кислородных радикалов и перекисных соединений играют ферменты-антиоксиданты. В своей работе вы не пытались оценить уровень активности основных ферментов антиоксидантной защиты? Если нет, то имеются ли в научной литературе данные о состоянии антиоксидантной ферментативной системы при метаболическом синдроме?

Заключение.

Диссертация Ковалевой Марии Александровны «Фармакология хинонов природного происхождения, оцененная в экспериментальных моделях нарушений углеводного и липидного обмена», является законченной научной квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – изысканию препаратов адъювантной терапии для комплексного лечения сахарного диабета 2 типа и метаболических нарушений, имеющей существенное значение для медицины.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 03.01.04 – биохимия (биологические науки).

Отзыв на диссертацию М.А. Ковалевой обсужден и одобрен на совещании кафедр фармакологии и клинической фармакологии и биологической химии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, протокол заседания №10 от 02 ноября 2015 года.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия МЗ РФ
доктор медицинских наук профессор



С.В. Оковитый

Заведующая кафедрой биологической химии
ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия МЗ РФ
доктор биологических наук профессор

Н.В. Кириллова

« 09 » 11 2015 г.

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14
ГБОУ ВПО СПбХФА, кафедра фармакологии и клинической фармакологии
тел. (812) 234-13-29; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com
кафедра биологической химии, тел. (812) 234-57-29; e-mail:
nadezhda.kirillova@pharminnotech.com

Подпись руки Оковитый С.В.
удостоверяю 09.11.2015
Начальник ОД Гаврилов Н.С.

Подпись руки Кириллова Н.В.
удостоверяю 09.11.2015
Начальник ОД Гаврилов Н.С.