

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Раменской Галины Владиславовны на диссертацию Музалевской Екатерины Николаевны «Экспериментальное обоснование применения масла семян амаранта для коррекции осложнений, вызываемых изониазидом», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование Музалевской Е.Н. посвящено поиску и разработке новых подходов к оптимизации фармакотерапии осложнений, индуцированных противотуберкулезными препаратами. Данное направление научных исследований имеет важное перспективное значение, так как, несмотря на успехи фтизиатрии, часто развивающиеся серьезные нежелательные реакции затрудняют ход лечения и ограничивают возможность проведения эффективной противотуберкулезной терапии. При развитии лекарственно-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта, печени, почек и других жизненно важных органов и систем изменяется фармакокинетика противотуберкулезных препаратов, снижается антимикобактериальный эффект, замедляются репаративные процессы. Поэтому развитие медикаментозных осложнений зачастую не только диктует необходимость изменения режима химиотерапии, но и во многих случаях приводит к необходимости отмены эффективных противотуберкулезных препаратов, снижению комплаентности больных к лечению и показателей качества жизни.

Таким образом, проблема безопасности фармакотерапии туберкулеза обуславливает необходимость изыскания и разработки новых эффективных фармакологических средств и подходов к профилактике и лечению осложнений, вызываемых противотуберкулезными препаратами. В контексте данной проблемы сформулированы задачи диссертационного исследования Музалевской Е.Н., посвященного вопросам фармакологической коррекции лекарственно-индуцированных поражений печени, в связи с чем, актуальность избранной темы не вызывает сомнений.

В настоящее время многие отечественные и иностранные исследователи проявляют значительный интерес к изучению фармакологических свойств жирного масла, получаемого из семян амаранта, что обусловлено содержанием в нем множества различных низкотоксичных биологически активных веществ. Отличительной особенностью диссертационной работы Музалевской Е.Н. является, тот факт, что использованное в качестве объекта исследования масло из семян амаранта получено по оригинальной технологии методом холодного проходного прессования, позволяющей сохранить биологически активные вещества в неизменном виде и значительно снизить стоимость производства масла, что обуславливает ряд технологических, экономических и фармакотоксикологических преимуществ по сравнению с традиционно ис-

пользуемым маслом семян амаранта, полученным с использованием методов экстракции органическими растворителями.

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

Достоверность научных положений, сформулированных в результате выполнения диссертационной работы, обусловлена логичным планированием всех этапов исследования, построенного с учетом рекомендаций и методологических подходов, изложенных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012). Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманного отношения к животным и правил их содержания на достаточном для обоснованных заключений количестве животных, включающем 829 белых аутбредных крыс и мышей. Рандомизация животных, корректный выбор препарата сравнения, индивидуальный расчет доз для каждого животного, использование сертифицированного оборудования и общепринятых методов статистической обработки данных позволили автору получить достоверные, воспроизводимые результаты.

Положения, выносимые на защиту и выводы, сформулированные в результате анализа полученных результатов, являются обоснованным непосредственным итогом проведенных автором исследований, четко согласуются с представленным в виде таблиц, диаграмм, фотографий и изображений материалов, полученных с микроскопа фактическим материалом, аргументированы доказанными и адекватными поставленным задачам результатами фармакологических, физиологических, биохимических, патологоморфологических исследований. Поставленные задачи полностью решены, выводы обоснованы, логично вытекают из представленного материала и дают основания для практических рекомендаций.

Новизна проведенных исследований и оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

В диссертационной работе впервые выявлено наличие выраженной гепатопротекторной и мембранопротекторной активности у масла семян амаранта. Приоритет научной новизны подтвержден и защищен патентом РФ № 2526172.

Впервые в эксперименте на моделях токсического повреждения печени тетрахлорметаном и лекарственно-индуцированном поражении печени, вызываемом изониазидом, доказана способность масла семян амаранта достоверно уменьшать выраженность синдрома цитолиза и холестаза, тормозить процессы липопероксидации, нормализовать липидный обмен, уменьшать выраженность нарушений функциональной активности сердца и процессов пищеварения, улучшать клиническое состояние животных.

При помощи оригинального метода, позволяющего проводить биомикроскопию сосудов брыжейки тонкой кишки крыс (Патент РФ №2555136) впервые выявлены особенности нарушений микроциркуляторных процессов, вызываемых высокими дозами изониазида. При этом существенную научную новизну и перспективу для дальнейших исследований имеют результаты исследований, свидетельствующие о

возможности коррекции выявленных нарушений маслом семян амаранта и улучшении на фоне его влияния процессов оксигенации.

Кроме того, новизна представленного исследования характеризуется впервые полученными с использованием предложенного при участии автора способа выявления психотропной активности лекарственных и нелекарственных веществ (Патент РФ № 2506649) данными о способности масла семян амаранта достоверно уменьшать выраженность у животных психоэмоциональных нарушений, вызванных введением тетрахлорметана и изониазида.

Значение полученных результатов для науки и практики

Прикладное значение диссертационной работы состоит в том, что полученные положительные результаты впервые (Заявка на выдачу патента РФ № 2015134660 «Способ профилактики осложнений, индуцированных изониазидом», Заявка на выдачу патента РФ № 2015134657 «Способ коррекции гепатотоксических реакций, индуцированных изониазидом») позволили автору рекомендовать использование масла семян амаранта, получаемого методом холодного проходного прессования с целью уменьшения выраженности симптомов интоксикации и патологических изменений со стороны периферической и центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и снижения тяжести метаболических и морфологических нарушений при лекарственно-индуцированном поражении печени.

Также следует обратить внимание на полученные диссидентом результаты, свидетельствующие об ангиопротекторных свойствах масла семян амаранта, получаемого методом холодного проходного прессования, которые могут быть использованы для расширения показаний к его применению.

Научные положения, полученные в результате диссертационного исследования, касающиеся сведений о наличии гепатопротекторного и мембранопротекторного действия масла семян амаранта и эффективности его применения при лекарственно-индуцированном поражении печени, вызываемом изониазидом, явились основанием для внесения изменений в информацию, содержащуюся в листке-вкладыше, для расширения показаний к применению масла семян амаранта (акт о внедрении от 14.09.2015), внедрены в учебный процесс кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (акт о внедрении от 01.10.2015), кафедр фармакологии и патологической физиологии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», что подтверждается актами внедрения от 25.09.2015 и 29.09.2015.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, замечания по оформлению

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, изложена на 212 страницах и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), 3 глав собственных исследований (главы 3-5), обсуждения результатов исследования (глава 6), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирова-

на 32 таблицами и 22 рисунками. Библиографический указатель включает 212 источников, в том числе 37 публикаций зарубежных авторов.

Введение содержит основные структурные элементы, отвечающие требованиям ГОСТ Р 7.0.11 – 2011: обоснование актуальности темы диссертационного исследования и степень научной разработанности проблемы, четко сформулированные цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности, апробацию результатов и личный вклад автора, реализацию результатов исследования.

В первой главе, обзоре литературы, автор демонстрирует хорошее знание современного состояния проблемы безопасности фармакотерапии туберкулеза, при этом отдельные разделы посвящены рассмотрению роли лекарственно-индуцированных поражений печени в спектре осложнений противотуберкулезной терапии. Опираясь на данные экспериментальных и клинических исследований, автором проведен анализ современных подходов к гепатопротекторной терапии у больных туберкулезом. Следует отметить аналитический подход в изложении материала по исследуемым проблемам.

С целью обоснования целесообразности использования в медицине масла семян амаранта, автор приводит подробный анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов, подробно описывает состав масла семян амаранта и ряд его фармакологических свойствах, включая гиполипидемическое, кардиопротекторное, антиоксидантное и антитоксическое действие. Приведены данные клинических исследований об эффективности применения масла семян амаранта в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклеротических поражений нижних конечностей, сахарного диабета 2 типа, диетотерапии ИБС. Автор отмечает вклад научной школы ученых Воронежского государственного университета в исследования, посвященные возможности использования масла семян амаранта в фармацевтической промышленности.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования, при этом подробно описаны методики моделирования патологических состояний и оценки фармакологического эффекта. Использованные автором методологические подходы и широкий набор разнообразных и взаимодополняющих друг друга методов исследования позволяют оценить изменения физиологических и биохимических параметров организма подопытных лабораторных животных и в полной мере соответствуют имеющимся рекомендациям по доклиническому изучению новых фармакологических веществ.

Собственные экспериментальные исследования представлены в третьей, четвертой и пятой главах диссертации.

Третья глава посвящена описанию результатов исследования острой токсичности и специфической активности масла семян амаранта, получаемого методом холодного проходного прессования. Установлено, что масло семян амаранта, получаемое по оригинальной технологии, является малотоксичным (IV класс токсичности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76), оказывает выраженное гепатопротекторное и мем-

бранопротекторное действие, что послужило основанием для дальнейшего исследования влияния на функциональное состояние печени.

В четвертой главе представлены экспериментальные данные углубленного изучения гепатопротекторной активности масла семян амаранта, получаемого методом холодного проходного прессования на модели острого токсического гепатита, вызываемого внутриклеточным введением тетрахлорметана. Следует отметить, что при изучении гепатопротекторного действия масла семян амаранта Музалевская Е.Н. использовала совокупность методов исследования, включая физиологические, гистохимические, биохимические, патологоморфологические.

Пятая глава посвящена описанию результатов исследования эффективности масла семян амаранта для коррекции осложнений, индуцированных изониазидом. В результате проведенных исследований показано выраженное положительное влияние масла семян амаранта на клиническое состояние лабораторных животных, их выживаемость, эмоционально-поведенческие и двигательные реакции. Наблюдение в течение 14 дней за динамикой развития лекарственно-индуцированных осложнений позволило доказать, что введение масла семян амаранта ограничивает в печени развитие повреждений, вызываемых изониазидом, что характеризуется снижением интенсивности синдрома цитолиза, нормализацией липидного обмена, уменьшением интенсивности дистрофических и некротических изменений.

В шестой главе диссертант проводит детальное обсуждение полученных результатов и дает их критическую оценку.

Все главы диссертации написаны логично, каждая глава завершается обоснованным заключением. Все поставленные автором задачи решены. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам.

Опубликованные результаты диссертационного исследования и автореферат отражают основные положения диссертации и характеризуют законченность и научную оригинальность работы, а также значение полученных данных для фармакологии. Разделы автореферата написаны логично в соответствии со структурой диссертации, дают практически полный анализ проведенных исследований.

По теме диссертации опубликована 20 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, 7 из которых – статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Приоритет научной новизны и практическая значимость подтверждены и защищены 3 патентами РФ на изобретение.

Замечания по диссертационной работе

Работа хорошо выверена, отмечается минимальное количество опечаток и неудачных выражений. В ходе прочтения диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Чем объясняется преобладание в списке литературы наличия работ отечественных ученых?

2. Некоторые результаты носят описательный характер и могут быть сокращены.

3. На Ваш взгляд масло семян амаранта в качестве гепатопротекторного и мембранопротекторного средства эффективно только при лекарственно-индукционном поражении печени именно изониазидом? Или и другими гепатотоксичными препаратами?

Вопросы и замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Музалевской Екатерины Николаевны «Экспериментальное обоснование применения масла семян амаранта для коррекции осложнений, вызываемых изониазидом» является научной квалификационной работой и представляет собой завершенный научный труд, в котором, на основании выполненных автором исследований получены важные сведения для решения актуальной задачи по разработке теоретических положений и практических рекомендаций для фармакологической коррекции лекарственно-индукционных поражений печени, в том числе у пациентов, получающих противотуберкулезную фармакотерапию, что имеет важное научно-практическое значение и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой фармацевтической
и токсикологической химии

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,

доктор фармацевтических наук (шифр по специальности 14.04.02., 14.03.06),

профессор Раменская Галина Владиславовна

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13

Телефон: +7 (495) 691-13-92

Адрес электронной почты: ramenskaia@mail.ru

Подпись Раменской Г.В. заверяю

Ученый секретарь

Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
доктор медицинских наук, профессор

О.Н. Воскресенская

« » 2016 г.

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования

1. Фармакокинетика и клиническая эффективность гиполипидемического препарата аторвастатина / А.С. Сивков [и др.] // Биомедицина. – 2012. – Т. 1, № 1-3. – С. 79-84.
2. Биологически активные вещества плодов кизила (*Cornus mas L.*) / И.Б. Перова [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 5. – С. 86-94.
3. Разработка и валидация метода количественного определения оригинального противотуберкулезного препарата тиозонида в плазме крови с целью проведения фармакокинетических исследований / Г.В. Раменская [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 3. – С. 46-49.
4. Фармакокинетическое исследование инновационного противотуберкулезного препарата тиозонида в плазме крови / А. Ю. Савченко [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 3. – С. 3-6.