

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

Доктор мед наук, профессор,

Чл-корреспондент РАН,

А.Д. Дурнев



19 сентября 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова» на диссертационную работу Геращенко Анастасии Дмитриевны «Актопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок животных», представленной 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 темы диссертационного исследования

Развитие современного общества характеризуется распространенными явлениями гипокинезии, избыточного питания и ожирения, неадекватными нервно-эмоциональными нагрузками, что отражается на индивидуальном и популяционном здоровье и, прежде всего, на его интегральном показателе-физической работоспособности. Между тем, повышение ее важнейшей составляющей - общей физической выносливости - составляет предмет физиологии труда различных профессиональных групп, в том числе при экстремальных видах деятельности. К экстремальным факторам относят предельные по переносимости факторы внешней среды человека, в условиях воздействия которых он находится либо в состоянии деятельности, либо в

состоянии переживания: высокие и низкие температуры, гипобария, невесомость, перегрузки. Предельное напряжение механизмов адаптации приводит к явлениям дезадаптации, развивающейся в ответ на воздействие определенной дозы неблагоприятных эколого-профессиональных факторов. Стоит отметить, что возникновение экстремальных состояний характерно для лиц опасных профессий, а также для практики спорта высоких достижений. В связи с этим, актуальной задачей фармакологии можно считать целенаправленный поиск соединений, обладающих способностью восстанавливать нарушения, возникающие на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок. Таким образом, диссертационное исследование Геращенко А.Д. на тему: «Актопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок животных» посвящено актуальной проблематике – поиску актопротекторных средств, обладающих поливалентным механизмом действия.

Научная новизна полученных результатов

В своей работе Геращенко А. Д. провела скрининг 13 соединений, относящихся к двум классам химических соединений, и выявила 2 соединения-лидера: 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота и катехин гидрат.

Впервые для данных соединений изучена их способность улучшать уровень физической работоспособности в различных аверсивных средах, а также корректировать психоэмоциональный статус животных. При этом стоит отметить, что увеличения потребления кислорода кровью и митохондриями поперечно-полосатых мышц не наблюдалось. Для соединений - лидеров установлена зависимость «доза-эффект», определена эффективная доза 100 мг/кг. Впервые изучена способность соединений лидеров нивелировать явления когнитивного дефицита, проявляемого на фоне истощающих физических нагрузок.

В ходе выполнения диссертационного исследования установлено, что соединения-лидеры способствует восстановлению лактат/пируватного коэффициента, повышению уровня АТФ и снижению маркера мышечной деструкции миоглобина. Впервые оценены эндотелиопротекторные свойства соединений - лидеров (4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота и катехин гидрат) посредством влияния на антитромботическую и вазодилатирующую функции эндотелия сосудов. Для этих соединений впервые оценены антирадикальные свойства, выявлена способность снижать интенсивность процессов перекисного окисления липидов.

В результате проведенного исследования впервые получены данные, согласно которым 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота и катехин гидрат способны оказывать восстанавливающее действие на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок животных. Проведенная работа свидетельствует, что соединения-лидеры не только не уступают препаратам сравнения, но и в ряде случаев их превосходят.

Научная и практическая значимость результатов:

Результаты полученных исследований позволяют говорить о наличии активности у всех исследованных в скрининге соединений. В большей степени этими свойствами обладают соединения-лидеры 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты и катехин гидрат, что, несомненно, делает их наиболее перспективными, для дальнейшего изучения с целью создания средств, для повышения, поддержания или восстановления, как умственной, так и физической работоспособности при истощающих физических нагрузках. (Военнослужащие, силовые подразделения, спортсмены, ликвидаторы ЧС, космонавты, летчики и т.д).

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в данной работе, соответствуют поставленным целям и задачам

и в полной мере обоснованы. Рациональный дизайн исследования, комплексный подход к оценке анализируемых показателей и адекватная статистическая обработка полученных данных обеспечивают объективность полученных результатов.

Общая структура и оформление диссертации

Диссертационная работа Геращенко А.Д. оформлена в классическом стиле и соответствует существующим требованиям. Диссертация состоит из введения, материалов и методов, 4 глав экспериментальных исследований, обсуждения результатов, общих выводов, библиографического списка и изложена на 172 страницах машинописного текста, иллюстрирована достаточным количеством графического и табличного материала, включающего 14 таблиц и 30 рисунков. Библиографический список включает 205 источников, из них - 129 зарубежных авторов.

В обзоре литературы автором проведен глубокий анализ литературных данных по вопросам распространенности и этиопатогенеза психофизической утомляемости. Подробно описаны нарушения, возникающие на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок

В главе «Материалы и методы» дано описание методических подходов к моделированию психофизической утомляемости. Отражены методы статистической обработки полученных данных. Используемые в ходе выполнения диссертационного исследования методы, несомненно, адекватны.

В первой главе собственных исследований представлены данные по фармакологическому скринингу, где из 13 изучаемых соединений по результатам оценки работоспособности и стабилизации психоэмоционального фона было выбрано два соединения - 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота и катехин гидрат. Также представлены данные, отражающие зависимость «доза-эффект» для соединений – лидеров.

Во второй главе собственных исследований отражено влияние соединений – лидеров на работоспособность животных в различных

аверсивных средах, а также влияние на выносливость животных. Оценены биохимические показатели (лактат, пируват, лактат/пируват, АТФ, миоглобин). Установлено положительное влияние на изменение изучаемых показателей.

В третьей главе собственных исследований представлена комплексная оценка исследуемых соединений - лидеров. На фоне истощающих физических нагрузок изучены следующие виды фармакологической активности: ноотропная, антигипоксическая, анксиолитическая, эндотелиопротекторная.

Четвертая глава была посвящена изучению потенциальных механизмов действия соединений - лидеров. В данной главе оценены прямые и непрямые антиоксидантные свойства 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричной кислоты и катехин гидрата, а также их влияние на концентрацию изоформ оксида азота, JNK, AIF и PPAR в условиях истощающих физических перегрузок.

В заключении автор обобщает полученные данные, соотносит их с имеющимися литературными данными, формулирует выводы и рекомендации. Основные положения диссертационного исследования изложены в 18-ти публикациях по теме диссертации, из них 6 – в рецензируемых в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 2 статьи в журналах, рецензируемых в Scopus.

Отзыв на диссертацию А.Д. Геращенко обсужден и одобрен на заседании лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», протокол № 7-19 от 19 сентября 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании актуальности выбранной темы, большого объема фактического материала, научной новизны, фундаментальной и практической значимости результатов исследования можно заключить, что диссертационная работа Геращенко Анастасии Дмитриевны «Актопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок

животных», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,, является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной задачи фармакологии – поиску соединений, обладающих способностью восстанавливать нарушения, возникающие на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок и полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ №355 от 24.04.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, а ее автор, А.Д. Геращенко заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Заведующая лабораторией психофармакологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,
заслуженный деятель науки, Лауреат Государственной премии СССР,
Лауреат Премии Правительства РФ, доктор медицинских наук,
профессор

 Т.А. Воронина

Подпись профессора Т.А. Ворониной заверяю.
Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»

кандидат биологических наук
« 19 » сентября 2019 г.



 В.А. Крайнева

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8. Телефон: 8(499)151-18-81, e-mail: zakusovpharm@mail.ru

В диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
(400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Герашенко Анастасии Дмитриевны «Актопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок животных», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Сокращенное наименование организации	ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
Адрес организации	125315, Российская Федерация Москва, ул. Балтийская, 8
Контактный телефон (с кодом города)	8- (499)-151-18-81
Адрес электронной почты	zakusovpharm@mail.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Сведения о руководителе ведущей организации	Дурнев Андрей Дмитриевич - директор, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН. Контактная информация: Тел: 8-(495)-601-21-32 e-mail: zakusovpharm@mail.ru
Сведения о составителе отзыва из ведущей организации	Воронина Татьяна Александровна - заведующая лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», доктор медицинских наук, профессор
Основные работы (за последние 5 лет)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Кудряшов Н. В., Калинина Т. С., Воронина Т. А. Влияние непредсказуемого хронического умеренного стресса на эффекты антидепрессантов в тесте вынужденного плавания //Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2015. – Т. 101. – №. 2. – С. 163-170. 2. Наплёкова П.Л., Наркевич В.Б., Воронина Т.А., Кудряшов Н.В., Косточка Л.М., Кудрин В.С. Изучение анксиолитического и антидепрессивного действия производного бензогидразида 2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидона //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79. – №. 11. – С. 3-6.

3. Воронина Т. А., Капица И. Г., Иванова Е. А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 4. – С. 71-74.
4. Кудряшов Н. В., Калинина Т.С., Жмуренко Л.А., Воронина Т.А. Экспериментальная оценка анксиолитической активности производного пипразола [с] пиридина ГИЖ-72 в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81. – №. 1. – С. 3-8.
5. Воронина Т.А., Литвинова С.А. Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов пантогам и пантогам актив // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 8. С. 132-139.
6. Воронина Т.А., Литвинова С.А. Возможности фармакологической коррекции нарушений, возникающих при ишемии мозга и пароксизмальных состояниях. Производные дибензофурана. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- 2019.- том 17.- № 1.- стр.65-70.
7. Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение мексидола в сочетании с известными лекарственными средствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, №4. – С. 115-124.

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

кандидат биологических наук

«_____» Г.

125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

Тел: 8-(499)-151-18-81

e-mail: zakusovpharm@mail.ru



Валентина Александровна Крайнева