



РОССИЙСКАЯ
ВОЕННО-
МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА
ФАРМАКОЛОГИИ



Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, д. 6
E-mail: shabanov@mail.rcom.ru

Тел./факс: (812) 542-43-97

ОТЗЫВ

официального оппонента
доктора медицинских наук профессора П.Д. Шабанова на диссертацию
Герашенко Анастасии Дмитриевны «Актопротекторная активность производ-
ных коричневой кислоты и флавоноидов на фоне физических и психоэмоцио-
нальных перегрузок животных», представленную на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Проблема фармакологической коррекции утомления остается одной из нерешенных задач в современной фармакологии здорового человека, при лечении астенического синдрома и многих других психосоматических заболеваний. Сформулированная в 1960-х гг. в стенах Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова профессором В.М. Виноградовым, концепция актопротекторов как лекарственных веществ, повышающих дееспособность организма (прежде всего, физическую работоспособность), нашла активных сторонников среди специалистов, занимающихся физиологией военного труда, спортивной медициной, наконец, приверженцев лечения астенических расстройств широкого спектра. Первоначально к актопротекторам были отнесены специальные средства, производные тиомочевины и тиобензимидазола (гутимин, бемитил, амтизол), для которых был характерен энергосберегающий механизм действия и способность стимулировать пластический обмен в организме. Со временем спектр актопротекторов был расширен за счет препаратов с антигипоксическим типом действия, но формализованные требования к ним, прежде всего, по механизмам действия сохранились. Именно этой проблеме и посвящена

диссертационная работа А.Д. Геращенко, которая по своей сути представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших фармакологических и практических медицинских задач. Подобное сочетание – фундаментальность и практическая применимость – делает диссертационное исследование А.Д. Геращенко не только актуальным, но и практически значимым. Следует также подчеркнуть, что число подобных исследований пока еще сравнительно мало из-за сложных методологических задач, тонких методических (аналитических) подходов, наличия достоверной информации и ее объективного анализа. Однако это не умаляет данную проблему, а указывает лишь на то, что не всякая лаборатория способна заниматься решением подобных задач.

Настоящая работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в Волгоградском государственном университете (Пятигорский филиал), где традиционно уделяют много внимания изучению фундаментальных и прикладных проблем медицины.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта было экспериментально доказать наличие у производных коричной кислоты и флавоноидов актопротекторных свойств, и обосновать возможность применения данных соединений для фармакотерапии психофизической утомляемости. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 3). Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных фармакологических, поведенческих, биохимических и статистических методов исследования. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

В ходе исследований диссертант сделал ряд важных находок. В частности, доказано положение, что в условиях истощающих физических нагрузок

соединения исследуемые соединения, производные коричной кислоты, в частности 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота и катехина гидрат повышают физическую работоспособность животных в холодной воде без увеличения потребления кислорода. В разных моделях исследования убедительно продемонстрировано, что данные соединения проявляют антигипоксическую, ноотропную, анксиолитическую, эндотелиопротекторную фармакологическую активность, а также их введение на фоне истощающих физических нагрузок способствует повышению выносливости животных. Механизм актопротекторного действия изучаемых веществ автор связывает с их антиоксидантными свойствами и возможным участием в регуляции процессов апоптоза, в частности, проявляющемся в снижении концентрации JNK, AIF, повышением уровня PPAR, и влиянием на изоформы NO. Результаты исследований репрезентативны, корректно обработаны и не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем полученных данных (опыты выполнены на 320 крысах самцах Вистар и 440 беспородных мышах), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна

Диссертант описывает в работе оригинальные данные с позиций доказательной медицины, что производные коричной кислоты и исследованные флавоноиды способны улучшать и корректировать в случае нарушений умственную и физическую работоспособность, в том числе и в условиях моделирования истощающих физических нагрузок. Автор доказывает, что наряду с актопротекторными свойствами данным веществам присущи антигипоксическая,

антиоксидантная, ноотропная, анксиолитическая, эндотелиопротекторная виды активности. Наконец, изученные механизмы актопротекторного действия соединений-лидеров позволяют утверждать, что в актопротекторное действие изученных соединений вовлекаются и процессы регуляции программируемой гибели (апоптоза). Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области экспериментальной фармакологии и медико-биологической науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Результаты проведенных автором исследований, прежде всего, расширяют теоретические знания по проблеме создания и изучения актопротекторов. В то же время работа имеет и явно прикладное (практическое) значение. Так, выявлены и подробно изучены 2 соединения-лидера – 4-гидрокси-3,5-дигидрокси-бутилкоричной кислоты и катехина гидрат, для которых установлена актопротекторная активность. Это, несомненно, делает их перспективными с точки зрения дальнейшего изучения с целью создания средств для повышения, поддержания или восстановления умственной и физической работоспособности при истощающих физических нагрузках (имеются ввиду контингенты военнослужащих, силовых подразделений, спортсмены, ликвидаторы чрезвычайных ситуаций и т. д.). Методики, которыми пользовался автор, а также результаты работы, безусловно, можно использовать для дальнейшего поиска соединений, обладающих актопротекторным видом активности и расширять возможности целенаправленного синтеза данных соединений. Подтверждением данного тезиса служат сведения о внедрении полученных результатов в лекционные курсы фармакологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» и ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия».

В целом, полученные данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для экспериментальной и клинической фармакологии, психофизиологии и общемедицинской практики.

Результаты исследований А.Д. Геращенко могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), Институте медико-биологических проблем РАН, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), НИИИ военной медицины МО РФ (Москва, Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 172 страницах машинописи, иллюстрирована 30 рисунками и 14 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение (С.8-13), обзор литературы (глава 1, С.14-31), раздел материалов и методов исследований (глава 2, С.32-49), 4 главы собственных исследований (глава 3-6, С.50-136), обсуждение полученных результатов (глава 7, С.137-146), выводы (С.147-149) и список использованной литературы (С.150-172). Литературный указатель содержит 205 ссылок (76 отечественных и 129 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Статистика

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 работ, включая 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и 12 работ в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Выводы

Диссертация содержит 9 выводов и 3 положения практических рекомендаций. Все выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и некоторые спорные моменты, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В выводе 9 автор рассматривает механизм действия соединений-лидеров 4-гидрокси-3,5-ди-третбутилкоричной кислоты и катехина гидрата, отмечая, что основа актопротекторного действия – это антиоксидантные свойства соединений и повышение активности эндотелиальной синтазы за счет ее индуцибельной формы (то есть сугубо сосудистый эффект соединений). Заключение несколько парадоксальное. Вопрос: если механизм действия таков, то, по логике, все антиоксиданты должны обладать актопротекторным дей-

ствием, что абсолютно не верно. Основу актопротекторного действия, как правило, связывают с оптимизацией энергетического и пластического метаболизма, что автор частично изучал (см. табл. 3 и рис. 3, стр. 14-15 автореферата), но не сделал акцента на этот механизм в выводах. Так все же, в чем, по мнению автора, механизм актопротекторного действия изученных соединений-лидеров? Просьба пояснить более подробно данный вопрос.

2. Как автор видит дальнейшую перспективу внедрения изученных соединений-лидеров? Если в качестве актопротекторов, то это не перспективно, поскольку данная группа соединений выделена искусственно и не существует в современной классификации препаратов. С другой стороны, они обладают выраженной вазодилатирующей и антитромботической активностью, стабилизируют функцию эндотелия сосудов. Может быть, по этому направлению внедрять препараты? Просьба дать развернутый ответ.

3. Имеются небольшие замечания по оформлению диссертации, некоторая избыточность представления материала, даже, я бы сказал, сумбурность представления материалов, не всегда связанное логически, отдельное дублирование фактологического материала в таблицах и рисунках.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертация Геращенко Анастасии Дмитриевны на тему: «Актопротекторная активность производных коричной кислоты и флавоноидов на фоне физических и психозмоциональных перегрузок животных», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора А.В. Воронкова и представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной рабо-

той, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области экспериментальной и клинической фармакологии, состоящей в изучении актопротекторных и других фармакологических свойств новых соединений коричной кислоты и катехина гидрата, что имеет большое значения для фармакологии и медицины в целом. Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335, от 28.08.2017 г. №1024) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор, Герасценко Анастасия Дмитриевна, по своей эрудиции, научному и практическому опыту достойна присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:


Заведующий кафедрой фармакологии
Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова,
Главный фармаколог Минобороны РФ,
доктор медицинских наук профессор


П.Д.Шабанов

«26» сентября 2019 года

Шабанов Петр Дмитриевич
тел. 8-921-900-1951 e-mail: pdshabanov@mail.ru

Подпись проф. П.Д. Шабанова удостоверяю
Начальник отдела кадров ФГБВОУ ВО «ВМедА» МО РФ
Полковник м/с Д.Е. Гусев



СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

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

ФИО	Год рождения, гражданство	Место работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, должности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы по теме диссертации
Шабанов Петр Дмитриевич	1955 г., РФ	Федеральное государственное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБВОУ ВО «ВМедА») МО РФ), 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, тел. (812)292-9206: http://www.vmeda.mil.ru , заведующий кафедрой фармакологии, +7(921)900-1951, pdshabanov@mail.ru	Доктор медицинских наук, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология	Профессор	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	<p>1. Воробьева В. В., Шабанов П. Д. Воздействие общей вибрацией нарушает функциональную активность системы энергопродукции миокарда кролика // Биофизика. – 2019. – Т. 64, №. 2. – С. 337-342.</p> <p>2. Shabanov P.D., Zagubina I.V. Nuroxia and antihydroxants, focus on brain injury // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2019. Т.17, №1. С.7-16.</p> <p>3. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Повышение физической выносливости у животных препаратами с тиомочевинной группировкой (обзор литературы) // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. 2019. Т.17, №1. С.17-30.</p> <p>4. Карлова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В., Курицына Н.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Изменение чувствительности центральных моноаминергических систем к острой</p>

						<p>гипоксии с гиперкапнией под воздействием длительной социальной изоляции // Биомед. химия. – 2018. – Т. 64, № 6. – С. 511-516.</p> <p>5. Бузник Г.В., Пятибрат А.О., Родичкин П.В., Шабанов П.Д. Эффективность профессиональной деятельности спортсменов в зависимости от полиморфизма генов регуляторов метаболизма и фармакологической поддержки // Теория и практика физ. культуры. – 2018. – №8. – С. 24-27.</p> <p>6. Воробьева В. В., Шабанов П. Д. Защитные свойства реамберина при остром сочетанном действии холода, вибрации и иммобилизации в эксперименте // Мед. труда и пром. экология. – 2018. – №. 4. – С. 47-50.</p> <p>7. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Антиоксидантное действие полиоксидония и метапрота при бронхолегочном воспалении у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2015. – Т. 160, №. 8. – С. 200-203.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Заместитель начальника
 ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ
 по учебной и научной работе
 доктор медицинских наук профессор, генерал-майор медицинской службы



Б.Н. КОТИВ

« ___ » сентября 2019 года