ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Гордеевой Марины Валерьевны «Фармакологические свойства нового органопрепарата из селезенки свиней и крупного рогатого скота», 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

Проблема роста заболеваний, связанных со снижением иммунитета, является серьезным вызовом системе здравоохранения не только нашей страны, но и других высокоразвитых стран. Применяемые для коррекции иммуномодуляторы синтетического происхождения, к сожалению, не лишены недостатков. Они обладают относительно малой шириной терапевтического действия, высокой острой и хронической токсичностью, наличием множества серьезных побочных эффектов, большим количеством опасных взаимодействий с другими лекарственными средствами. Многие препараты – импортного производства. Подобных недостатков лишены средства, полученные из натурального природного сырья. Поэтому поиск новых эффективных и безопасных препаратов с иммуномодулирующей активностью, полученных из натурального лекарственного сырья, отечественного производства, является актуальной задачей современной фармакологии. Диссертационная работа Гордеевой М.В. посвящена изучению имунотропной фармакологической активности нового органопрепарата из селезенки свиней и крупного рогатого скота.

Селезенка является важнейшим органом, продуцирующим лимфоциты и фагоцитирующие мононуклеарные клетки. В связи с этим органопрепараты селезенки проявляют ярко выраженные иммуномодулирующие свойства. В настоящее время в мировой медицинской практике используются различные препараты, полученные из селезенки животных, такие как полиерга, диасплен, солкосплен, и др. Однако в России подобные препараты не производятся, в связи с чем был разработан отечественный препарат спленактив, полученный из селезенки свиней и крупного рогатого скота. Попытки автора приблизиться к пониманию механизмов действия спленактива с помощью современных фармакологических методов и дать интерпретацию его имунотропной активности во взаимосвязи с химическим составом являются актуальными для теории и практики фармакологии.

Актуальными представляются и рекомендации автора по введению в состав препарата антиоксиданта дигидрокверцетина, что позволяет значительно увеличить срок хранения препарата. Обоснованные предложения автора по замене в качестве фармакологического эквивалента селезенки свиней на селезенку крупного рогатого скота могут значительно увеличить сырьевую базу по производству препарата.

Новизна исследования

Впервые на основании большого экспериментального материала теоретически обоснована и практически подтверждена иммуномодулирующая активность нового препарата спленактив. Впервые в спленактиве идентифицирован комплекс биологически активных пептидов и определены молекулярные массы некоторых белков, среди которых обнаружен ряд цитокинов. Изучен ряд механизмов иммуномодулирующего действия препарата спленактив, опосредованных его способностью стимулировать эндогенный цитокиногенез, а также влиять на функциональную активность фагоцитов. Теоретически обоснована и экспериментально доказана перспективность использования дигидрокверцетина в качестве стабилизатора-антиоксиданта в составе органопрепаратов селезенки. Изучена безопасность применения нового органопрепарата селезенки в тестах по изучению острой токсичности и реакции системной анафилаксии.

Научно-практическая значимость

Экспериментально доказана иммуностропная эффективность нового отечественного препарата спленактив, перспективность его дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику.

Представленные в работе результаты изучения влияния дигидрокверцетина на устойчивость к окислению нового органопрепарата спленактив позволили доказать перспективность введения дигидрокверцетина в качестве стабилизатора-антиоксиданта в состав препарата.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на всероссийских и региональных конференциях.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы.

Достоверность результатов, полученных в работе, не вызывает сомнений. Эксперименты проведены на достаточном количестве лабораторных животных (165 белых нелинейных мышьях-самцах и 32 морских свинках, самках и самцах). Методы исследования фармакологической активности соответствуют руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Материалы исследования обработаны с применением адекватных и современных методов статистики. Выводы, сформулированные автором, обоснованы, подтверждены достоверным материалом, логически вытекают из содержания работы и отвечают поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны и могут быть использованы в дальнейшей работе по изучению фармакологической активности исследуемого органопрепарата.

Общая характеристика работы

Диссертация М.В. Гордеевой оформлена в соответствии с современными требованиями и изложена на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, полученные результаты и их обсуждение, выводов, научно-практических рекомендаций и списка литературы из 181 отечественного и 76 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 12 таблицами.

Введение содержит обоснование актуальности, цель и основные задачи исследования, приведены данные о научной новизне, практической значимости, степень достоверности и апробации результатов работы, указаны положения выносимые на защиту.

В обзоре литературы (первая глава) проведен подробный анализ отечественных и зарубежных источников по изучению проблемы фармакокоррекции нарушений иммунного статуса организма с помощью иммуномодулирующих лекарственных средств. Подробно рассматриваются материалы по современной классификации иммуномодуляторов и их применению. Освещены вопросы разработки и применения органопрепаратов на основе селезенки сельскохозяйственных животных. Высказано мнение о перспективности применения дигидрокверцетина в качестве стабилизатора-антиоксиданта в препаратах животного происхождения.

Во второй главе представлено подробное описание используемых в диссертации материалов и методов исследования, адекватных поставленным задачам.

Третья глава посвящена описанию результатов исследования, полученных при изучении фармакологических свойств нового органопрепарата селезенки. В ходе изучения состава нового лекарственного средства из селезенки свиней и крупного рогатого скота было обнаружено и оценено количественное содержание ряда биологически активных веществ пептидной природы. Результаты теста восстановления нитросинего тетразолия и люминолзависимой хемилюминесценции показали, что спленактив влиял как на поглотительную функцию нейтрофилов, так и на их кислородопосредованную и кислороднезависимую бактерицидную активность. В ходе эксперимента был выявлен факт увеличения синтеза некоторых цитокинов изолированными клетками донорской крови при культивировании их в присутствии изучаемого препарата селезенки. Способность препарата спленактив повышать неспецифическую резистентность к бактериальной инфекции была показана на модели *in vivo*. Данные, полученные при изучении стабилизирующих свойств дигидрокверцетина в составе препарата спленактив свидетельствуют о его выраженном антиоксидантном действии. Дигидрокверцетин практически полностью ингибировал перекисные процессы, идущие в органопрепарате селезенки в течение 2-летнего хранения. Кроме того было показано, что спленактив является малотоксичным препаратом и проявляет достаточно низкую анафилактикогенную активность по реакции системной анафилаксии.

В четвертой главе автор проводит детальное обсуждение полученных результатов. Все основные положения достаточно обоснованы и аргументированы.

Диссертация завершается 5 выводами, основанными на результатах анализа полученных данных. Автореферат отражает основные положения диссертации. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Несомненной заслугой автора как исследователя является стремление не только доказать наличие у нового препарата различных аспектов иммуотропной активности, но и обосновать их присутствием конкретных биологически активных веществ, обнаруженных в комплексном составе спленактива.

При изучении материалов диссертации, логично построенной и изложенной хорошим профессиональным языком, тем не менее возникает несколько замечаний.

1. В диссертации недостаточно ясно обоснована необходимость разработки еще одного иммуотропного препарата из селезенки при наличии нескольких уже созданных отечественных. Не проще ли и дешевле производить их, чем проводить доклинические и клинические испытания с нуля?
2. Дозы спленактива, использованные в различных тестах, различаются. Как планируется определить дозу, рекомендуемую для клинических испытаний?
3. В разделе «Научная новизна» из-за некорректной формулировки «...впервые...определены молекулярные массы некоторых белков, среди которых обнаружен ряд цитокинов...» складывается впечатление, что автор в экстракте селезенки открыл несколько новых цитокинов.
4. В обзоре литературы приводимые сведения о зарубежных авторских разработках препаратов селезенки сопровождаются ссылками на отечественных авторов. В этом случае полагается цитировать самих разработчиков препаратов.
5. В описании результатов исследований автор допускает полное дублирование данных, представляя их в виде таблиц и одновременно – в виде рисунков (табл. 6 и рис. 7; табл. 7 и рис. 8).
6. Обширный список литературы, охватывающий годы с 1990 по 2014-й, включает инструкции по применению наборов реагентов, которые нельзя расценивать как научную литературу. Достаточно было бы их упоминания в тексте соответствующих разделов.
7. Автор делает досадную ошибку в описании препарата спленактив, приводя различные формулировки в основном тексте диссертации («лиофилизированный экстракт селезенки») и выводах («лиофилизированный гомогенат ткани селезенки»).

8. В тексте диссертации имеется некоторое количество орфографических, синтаксических и фактических ошибок.

Тем не менее, перечисленные недостатки не имеют принципиального значения и не снижают высокой научно-практической значимости результатов многопланового исследования, проведенного автором на высоком научно-методическом уровне.

Заключение

Диссертация М.В. Гордеевой «Фармакологические свойства нового органолептата из селезенки свиней и крупного рогатого скота», 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 является законченным исследованием. По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертационная работа Гордеевой М.В. полностью соответствует современным требованиям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова»,
заведующий кафедрой фармацевтической химии, фармакогнозии и
организации фармацевтического дела

Е.И. Каленикова

eikaleni@fbm.msu.ru

Подпись д. фарм.н., доцента Е.И. Калениковой
подтверждаю
Декан ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова
Академик

В.А. Ткачук

Адрес: 119192 Москва, Ломоносовский проспект, д. 31, корпус 5
info@fbm.msu.ru

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования

1. Каленикова, Е.И. Применение ВЭЖХ в фармацевтическом анализе и фармакокинетических исследованиях лекарственных веществ эндогенной природы и их аналогов [Текст] / Е.И. Каленикова, Е.А. Городецкая, О.С. Медведев // Фармацевтический анализ. – Гл. 3.4. – 2013. – С. 616-653.
1. Каленикова, Е.И. Редокс-статус и фармакокинетика коэнзима Q 10 в плазме крови крысы после его однократного внутривенного введения [Текст] / Е.И. Каленикова, Е.В. Харитоновна, Е.А. Городецкая, О.Г. Токарева, О.С. Медведев // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 1, С. 125-131.
2. Kalenikova, E.I. Redox status and pharmacokinetics of coenzyme Q10 in rat plasma after its single intravenous administration / E.I. Kalenikova, E.V. Kharitonova, E.A. Gorodetskaya, O.G. Tokareva, O.S. Medvedev // Biochemistry, Supplemental Series B. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 267-272.
3. Белоусова, М.А. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях [Текст] / Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 11, С. 36-44.
4. Токарева, О.Г. Влияние коэнзима Q10 в составе стандартной терапии больных хронической сердечной недостаточностью на плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида [Текст] / О.Г. Токарева, Е.В. Харитоновна, В.Ю. Мареев, Е.И. Каленикова, О.С. Медведев // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 4 (85). С. 232-237.
5. Харитоновна, Е.В. Определение убидекаренона в окисленной и восстановленной формах методом ВЭЖХ с электрохимическим и спектрофотометрическим детектированием [Текст] / Е.В. Харитоновна, Е.И. Каленикова, О.С. Медведев // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. - № 4. – С. 68.