

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Покровского Михаила Владимировича
на диссертацию Музалевской Екатерины Николаевны
«Экспериментальное обоснование применения масла семян амаранта для
коррекции осложнений, вызываемых изониазидом», представленную на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по
специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации повышение эффективности лечения больных туберкулезом является одной из приоритетных задач не только фтизиатрии, но и клинической фармакологии. Обусловлено это в первую очередь развитием лекарственной устойчивости микобактерий к существующим противотуберкулезным препаратам, что требует длительного применения потенциально токсичных комбинаций химиопрепаратов и нередко сопровождается развитием побочных эффектов, среди которых значительную долю составляют лекарственно-индуцированные поражения печени. Сочетанноеотягощающее влияние туберкулезной инфекции и поражения печени затрудняет как клиническое излечение туберкулеза, так и усугубляет изменения в печени вследствие воздействия продуктов жизнедеятельности микобактерий и лекарственных препаратов. Все это обуславливает актуальность и значимость диссертационного исследования Музалевской Екатерины Николаевны.

Учитывая сложность патогенеза лекарственно-индуцированных поражений печени и развитие медикаментозных осложнений со стороны других жизненно важных органов и систем, особый интерес представляют средства растительного происхождения, сочетающие различные фармакологические эффекты и оказывающие направленное действие на различные звенья патологических процессов в коррекции осложнений химиотерапии. И с этой точки зрения ощутимый вклад в решение указанной задачи вносит экспериментальное исследование Музалевской Е.Н., посвященное детальному изучению гепатопротекторного действия жирного масла, выделенного из семян амаранта.

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

Научные положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации являются вполне обоснованными, верность выводов подтверждена фактическими данными экспериментальных исследований. Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена использованием широкого спектра методических подходов, включающих правильно выбранные общеизвестные методы доклинических исследований специфической фармакологической активности, физиологические, биохимические, гистологические, гистохимические методы, а также корректные методы статистической обработки данных.

Эксперименты проведены с учетом рекомендаций «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012 г.) с применением различных экспериментальных моделей.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Представленная диссертация характеризуется традиционно общепринятой структурой и содержит введение, обзор литературы по тематике диссертационного исследования, методический раздел, включающий описание материалов и методов, использованных при проведении исследования, изложение результатов собственных исследований и их обсуждение, выводы и практические рекомендации, список используемых сокращений и цитируемой литературы, 8 приложений. Диссертация изложена на 212 страницах текста компьютерной верстки с учетом требований, установленных Министерством образования и науки Российской Федерации. Изложение всех глав диссертации и описание полученных результатов отличается научным стилем изложения, грамотностью, внутренним единством и завершается заключением, в котором автор обобщает полученные результаты и делает промежуточные выводы.

Улучшению восприятия обширного массива цифровых фактических данных способствуют 32 таблицы, построенные в соответствии с требованиями ГОСТа. Представленные в диссертации фотографии патологоанатомических исследований, качественные микрофотографии в высоком разрешении (всего 22 рисунка) гистологических и гистохимических срезов печени, а также микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки крыс, дают полное и наглядное представление о сути проводимых исследований и их результатах и подтверждают достоверность полученных данных.

Материалы диссертации публиковались в научной литературе, начиная с 2013 года, и нашли отражение в 20 работах, в том числе в 7 – в рецензируемых научных журналах по профилю специальности, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Приоритетный характер полученных результатов, их научную новизну и практическую значимость подтверждают 3 Патента РФ на изобретение.

Во введении приведено обоснование актуальности и степень разработанности научной проблемы, сформулирована цель исследования, заключающаяся в экспериментальном обосновании применения для профилактики и лечения осложнений, индуцированных изониазидом, прессового масла семян амаранта на основе изучения его фармакологических свойств. Для достижения цели исследования автором четко и логично сформулировано 4 задачи. Положения, выносимые на защиту, доказаны и обоснованы, соотносятся с целью, задачами и выводами по результатам исследования. Основные разделы диссертации полностью согласуются с целью и задачами исследования.

Глава 1 «Обзор литературы» представляет собой изложенный на 27 страницах аналитический обзор иностранной и отечественной литературы и включает 4 части. Первые три посвящены обсуждению проблем безопасности фармакотерапии туберкулеза с выделением доли изониазид-индуцированных осложнений со стороны центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. Особое внимание автор отводит роли лекарственно-индуцированных поражений печени в спектре осложнений противотуберкулезной терапии. Ссылаясь на стандарты лечения больных туберкулезом и данные экспериментальных и клинических исследований, автор дает характеристику методическим подходам к коррекции вышеперечисленных осложнений химиотерапии, акцентируя внимание на гепатопротекторной терапии с учетом представленных на фармацевтическом рынке гепатотропных препаратов и перспективных средств природного и синтетического происхождения.

Завершающая часть обзора литературы посвящена обоснованию перспектив использования жирного масла, получаемого из семян амаранта, в медицине. Давая развернутую характеристику состава масла семян амаранта, а также опираясь на экспериментальные данные и результаты клинических исследований, свидетельствующие об эффективности применения масла семян амаранта в комплексной терапии различных заболеваний, автор делает

вполне обоснованное заключение о целесообразности изучения возможности его применения для коррекции осложнений химиотерапии туберкулеза.

Глава 2 изложена на 20 страницах и содержит характеристику используемых в работе лабораторных животных (белые аутбредные мыши и крысы, всего 829 особей) и моделей (токсического повреждения печени тетрахлорметаном при различных способах введения, лекарственно-индуцированного поражения печени, вызываемого изониазидом), методы физиологических, лабораторных, патологоанатомических, гистологических и гистохимических исследований, статистические методы оценки результатов исследования. Подробно описан впервые предложенный и апробированный дополнительный метод оценки эмоционально-поведенческих и двигательных реакций. Широкий спектр примененных методических подходов представляется оправданным и соответствует поставленным задачам. Особого внимания заслуживает использование наряду с общепринятыми методами доклинических исследований модифицированного метода биомикроскопии в проходящем свете, позволяющего в реальном времени в условиях, приближенных к физиологическим, наблюдать расстройства периферического кровообращения в сосудах кишечника на фоне токсического воздействия ксенобиотиками. Следует отметить, что использованные автором критерии оценки нарушений процессов микроциркуляции позволили объективно количественно и полуколичественно оценить регистрируемые изменения и обосновать возможность их коррекции.

Основной объем рукописи диссертации составляют результаты собственных исследований (113 страниц), включающие 3 главы, описывающие экспериментальное обоснование решения поставленных задач исследования. Так, в главе 3, посвященной изучению токсичности и специфической активности прессового масла семян амаранта, нашли свое отражение выводы № 1 и № 5, свидетельствующие о высоком профиле безопасности и наличии у прессового масла семян амаранта гепато- и мембранопротекторного действия, что, учитывая высокую частоту развития лекарственно-индуцированных поражений печени при химиотерапии туберкулеза, обосновывает правильность выбранного направления исследования и получило свое подтверждение при углубленном изучении гепатопротекторной активности прессового масла семян амаранта, вводимого с профилактической и лечебной целью при пероральной интоксикации тетрахлорметаном, результаты которого приведены в 4 главе диссертации.

В главе 5, посвященной экспериментальному обоснованию эффективности прессового масла семян амаранта для коррекции осложнений,

вызываемых изониазидом, приведены данные о влиянии прессового масла семян амаранта на клиническое состояние животных и эмоционально-поведенческие и двигательные реакции, физиологические и лабораторные показатели, включая выполненные на современном анализаторе биохимические исследования маркеров функций печени (активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, общего холестерина), влияние на перекисное окисление липидов и протромбиновое время; а также результаты патологоанатомических, гистологических и гистохимических исследований. Следует подчеркнуть, что Музалевской Е.Н. дается сравнительная оценка действия масла семян амаранта и препарата эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале Н), включенного, как подчеркивает автор, в Стандарт медицинской помощи больным туберкулезом. Совокупность результатов, представленных в этом комплексном исследовании, нашла свое отражение в выводах №№ 2 и 3, которые констатируют положительное влияние прессового масла семян амаранта на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт и гепатобилиарную систему. Приведенные результаты являются убедительным экспериментальным обоснованием целесообразности применения прессового масла семян амаранта для профилактики и коррекции осложнений химиотерапии изониазидом, что отражено в практических рекомендациях. Интересными представляются результаты оригинального исследования влияния высоких доз изониазида на процессы микроциркуляции в эксперименте и возможность коррекции выявленных изменений средствами с гепатопротекторной активностью, что нашло свое отражение в выводе № 4, констатирующем способность прессового масла семян амаранта предотвращать развитие в брыжейке крыс деструктивных нарушений стенок магистральных и микрососудов, уменьшать образование в микрососудах агрегатов клеток крови и локальных зон стаза при интоксикации изониазидом, способствовать заполнению резервных капилляров и увеличению занимаемой ими площади.

Автор традиционно обобщает представленные результаты исследования в Главе 6 «Обсуждение результатов», изложенной на 10 страницах и 5 выводах, полностью соответствующих содержанию диссертационной работы.

Список литературы включает 212 источников, среди которых преобладают научные работы последних лет, однако, в качестве замечания следует выделить относительно небольшую долю иностранных источников (37 источников).

Новизна проведенных исследований, практическая значимость результатов, полученных автором

Научная новизна представленной работы определяется результатами, полученными в экспериментальном исследовании. Автором впервые на органном (на модели токсического повреждения печени тетрахлорметаном уменьшает выраженность цитолиза в 1,8 раза) и клеточном уровне (замедляет скорость кислотного гемолиза более чем на 50%) доказаны гепато- и мембранопротекторные свойства прессового масла семян амаранта, что подтверждено и защищено Патентом РФ № 2526172. Подход, включающий использование широкого спектра физиологических, биохимических и патологоморфологических, гистологических и гистохимических методов, позволил Музалевской Е.Н. впервые комплексно охарактеризовать на фоне развития лекарственно-индуцированных осложнений, вызываемых изониазидом, положительное влияние прессового масла семян амаранта на общее клиническое состояние животных (предупреждает летальность в 100% наблюдений), выраженность нарушений функциональной активности сердца, гепатобилиарной системы и процессов пищеварения.

Результаты изучения расстройств периферического кровообращения в сосудах брыжейки тонкой кишки на фоне введения высоких доз изониазида характеризуются весьма значительной самостоятельной новизной и имеют определенное значение для объяснения механизмов патогенеза индуцированных изониазидом осложнений, в том числе поражений печени. Выявленная способность прессового масла семян амаранта предотвращать развитие внутрисосудистых и деструктивных нарушений и способствовать увеличению в 1,5 раза емкости кровеносного русла наряду с доказанной гепатопротекторной и мембранопротекторной активностью может иметь прикладное значение при его использовании в составе комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы.

Практическая значимость представленной диссертации изначально была определена целью исследования, заключающейся, как уже отмечалось, в экспериментальном обосновании применения для профилактики и лечения осложнений, индуцированных изониазидом, прессового масла семян амаранта на основе изучения его фармакологических свойств, выполнение которой послужило основанием для расширения показаний к применению масла семян амаранта и методических подходов к коррекции осложнений химиотерапии больных туберкулезом.

Очевидно, что предложенные в соавторстве «Способ выявления психотропной активности лекарственных и нелекарственных веществ (Патент РФ № 2506649)» и «Способ мониторингирования микрососудов

брыжейки у лабораторных животных с помощью биомикроскопии (Патент РФ № 2555136)» также могут найти практическое применение при проведении доклинических исследований, что подтверждено актами внедрения.

При ознакомлении с диссертацией и авторефератом возникли некоторые вопросы, которые хотелось бы обсудить:

1. Как доза 600 мг/кг прессового масла семян амаранта соотносится по действующему веществу фосфотидилхолину с дозой препарата-сравнения 80 мг/кг «Эссенциале Н».

2. Каков на Ваш взгляд механизм протекторного действия прессового масла семян амаранта в отношении сладж-синдрома при интоксикации изониазидом.

3. Почему в качестве референс-препарата не использован пиридоксин, исходя из «пиридоксальной гипотезы отравлений» изониазидом и другими гидразинами.

В качестве замечаний можно было бы обратить внимание автора на некоторую рутинность методических подходов, однако представляется, что это, наоборот, вызывает удовлетворение, так как демонстрирует, что используя доступные в любой лаборатории простые и дешевые методы, можно получить убедительные данные протекторных эффектов препаратов растительного происхождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Музалевской Екатерины Николаевны «Экспериментальное обоснование применения масла семян амаранта для коррекции осложнений, вызываемых изониазидом», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является научно-квалификационной работой и представляет собой законченное самостоятельное исследование, имеющее большое научно-практическое значение, в котором решается актуальная задача – поиск и разработка новых лекарственных средств, содержащих вещества природного происхождения и методических подходов для оптимизации фармакотерапии туберкулеза и коррекции осложнений, индуцированных противотуберкулезными препаратами.

Таким образом, по актуальности, научной новизне и практической значимости проведенных исследований диссертация Музалевской Е.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии
ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»
Министерства образования и науки Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

М.В. Покровский

шифр специальности:

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Подпись д.м.н., профессора Покровского М.В. заверяю:

« » _____ 2016 г.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет» Министерства образования и науки
Российской Федерации
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
тел. +7 (4722) 30-12-11
e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Публикации, близкие по тематике диссертационного исследования

1. Колесник И.М. Влияние фармакологического preconditionирования силденафилом и варденафилом на состояние микроциркуляторного русла в ишемизированной скелетной мышце / И.М. Колесник, В.А. Лазаренко, М.В. Покровский // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2015. – № 1. – 83-86.
2. Анализ механизмов реализации гепатопротекторного действия L-норвалина и ишемического preconditionирования при ишемии / реперфузии печени / М.В. Покровский [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – №1. – С. 56-59.
3. Модуляция рекомбинантным эритропоэтином реакции микроциркуляторного русла органов брюшной полости на ишемию/реперфузию / С. А. Алехин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 9-11.
4. Нарушения белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при экспериментальной острой лекарственной гепатопатии, коррекция различными формами препарата «Фосфоглив» / О.Н. Белоконева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – №11. – С. 481-484.
5. Антиоксидантные эффекты производных 3-гидроксипиридина в норме и при острой тетрахлорметановой гепатопатии / В.А. Рагулина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – №7. – С. 124-127.