

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Мухаммед Ариж Абделькаримовны «Исследование гиполипидемических свойств веществ природного происхождения на основе чеснока, растительных масел и пищевых волокон (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа посвящена поиску поликомпонентного биологически активного средства, обладающего выраженными гиполипидемическими свойствами и одновременно высокой степенью безопасности. В последние годы отмечается неуклонный рост сердечно-сосудистых патологий, в основе которых лежат гиперлипидемические и атеросклеротические факторы. К сожалению, происходит и существенное «омоложение» показателей данных заболеваний среди населения трудоспособного возраста. Медикаментозная тактика борьбы с одним из ключевых звеньев атерогенеза - дислипидемией - представлена средствами синтетического происхождения, в большинстве своем дорогостоящими и небезопасными. В связи с этим, актуальность диссертационного исследования представляется несомненной.

Научная новизна

Научную новизну данной исследовательской работы определяют следующие результаты исследования, полученные лично соискателем: впервые в рамках одного исследования, на двух моделях экспериментальной гиперлипидемии, проведен сравнительный скрининг гиполипидемических свойств порошка чеснока, амарантового, льняного и оливкового масел, а также хитозана, пектина и альгината (при отдельном и комбинированном рассмотрении).

Впервые получено и экспериментально обосновано сочетание природных веществ на основе порошка чеснока, амарантового масла и

хитозана в гиполипидемическом поликомпонентном комплексе. Проведено сравнительное изучение гиполипидемической активности нового сочетания с активностью препаратов «Алисат», «Омегатрин» и «Флувастатин». Впервые доказаны антиоксидантные свойства нового сочетания и его безопасность. Впервые у чеснока на примере его порошка выявлены эмульгирующие свойства; проведено сравнение сорбционных свойств пищевых волокон - хитозана, альгината и пектина.

Обоснованность использованных методов, а также полученных результатов и положений диссертации

Общие научные положения в работе Мухаммед А.А. основываются на данных литературы и собственных исследованиях.

Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, аббревиатуры, списка литературы и 4 приложений. Все результаты исследования получены автором лично. Представленные в теоретической и практической части положения диссертации основаны на достоверных результатах проведенных исследований. Представленные в работе выводы и рекомендации логически обоснованы.

Во введении раскрыты актуальность темы исследования и степень ее разработанности, определены цели и задачи, сформулированы основные положения, обладающие научной новизной и выносимые на защиту, охарактеризованы методы диссертационной работы.

В первой главе, на основании данных отечественных и зарубежных источников, освещены проблемы нарушения липидного обмена (дислипидемии), атеросклероза, механизмы их регуляции при помощи липид-корректирующей терапии, ее побочные эффекты и перспективы применения веществ природного происхождения. В главе подробно изложены потенциальные гиполипидемические свойства чеснока, масел с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (амарантового, льняного и оливкового), а также пищевых волокон на примере пектина, альгината и хитозана. На примере последних исследований, приведены

современные подходы в терапии нарушений липидного обмена при помощи названных веществ и потенциальные механизмы их действия.

Во второй главе приведена общая характеристика лабораторных животных, отражена информация об изучаемых веществах и применяемых препаратах сравнения, подробно описаны дизайн исследования и использованные в его рамках методы и современные подходы статистической обработки материала.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования гипополипдемических свойств раздельного применения порошка чеснока, амарантового, льняного и оливкового масел, а также волокон хитозана, пектина и альгината в зависимости от использованной модели экспериментальной гиперлипидемии: витаминной или твиновой.

В четвертой главе подробно представлены результаты исследования гипополипдемических свойств парного сочетания порошка чеснока с одним из масел (амарантового, льняного, оливкового), или с одним из волокон (хитозана, пектина и альгината) в зависимости от использованной модели экспериментальной гиперлипидемии. На основании представленных в главе результатов избраны наиболее перспективные сочетания изучаемых веществ.

Пятая глава посвящена результатам исследования гипополипдемических свойств и безопасности сочетанного применения порошка чеснока, амарантового масла и хитозана.

В шестой главе представлено сравнительное изучение механизма действия нового состава из порошка чеснока, амарантового масла и хитозана. Рассмотрены эмульгирующие свойства чесночного порошка, сравнены сорбирующие свойства изучаемых пищевых волокон, доказаны антиоксидантные свойства сочетания на основе порошка чеснока, амарантового масла и хитозана. В седьмой главе проводится обсуждение и анализ полученных результатов. В заключении подведены итоги исследования, изложены его основные положения, сделаны выводы. В целом работа, безусловно, интересна и представляет собой законченный научный труд.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В данной работе на основе преclinical статистических исследований, проведенных на 328 крысах, научно обоснованы и разработаны положения, дающие новый стимул для проведения научно-исследовательских работ в данном направлении, более расширенных доклинических и клинических испытаний нового комплекса в области лечения и профилактики атеросклероза. Разработанные положения позволяют улучшить качественные показатели гиполипидемической терапии, повысить ее антиатерогенную эффективность, а также могут быть использованы при проектировании новых препаратов и комплексов биологически активных соединений.

Разработаны рекомендации как для фармакологов по проведению дальнейших доклинических и последующих клинических испытаний с целью возможного включения полученной комбинации веществ в комплексную программу профилактики и терапии лёгких форм гиперлипидемии, так и для фармацевтов-технологов по разработке оптимальных лекарственных форм на основе данной комбинации. Основные положения и выводы диссертации могут быть использованы в рамках практических занятий и лекций со студентами медицинских вузов на кафедрах фармакологии и клинической фармакологии, фармакогнозии и токсикологии.

Оценка содержания работы, ее недостатки и достоинства

Содержание диссертации изложено в логически последовательной форме, хорошим литературным языком, демонстрирует глубокое владение автором данными литературы по рассматриваемой теме. Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору сделать научно обоснованные выводы и практические рекомендации, полностью соответствующие поставленной цели исследования. Результаты исследования отражены в 19 научных публикациях, среди которых 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются отдельные замечания по стилистическому изложению в тексте работы, но они не снижают научно-практической ценности выполненного исследования.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Автореферат и публикации соискателя в полной степени отражают ее наиболее существенные положения, выводы и рекомендации.

Критические замечания

В работе отмечены отдельные недостатки.

Так, представляется не очень удачным словосочетание «вещества природного происхождения на основе чеснока и т.д.», так как изучались не отдельные вещества, а их комплекс, содержащийся в природных продуктах.

Практически везде в тексте пишется о свойствах чеснока, в то время как изучались свойства конкретного продукта - порошка чеснока.

Соискатель пишет: «Согласно перекисной теории, образование перекисей липидов в стенке сосуда может вызывать первичное повреждение интимы, инициировать и ускорять течение атеросклеротического процесса...», ссылаясь на учебник А.Н.Кудрина «Фармакология». При цитировании предпочтительнее использовать первоисточники, так как учебники и учебные пособия не являются научной литературой.

Автор пишет: «...взаимодействие артериальных клеток с атерогенными модифицированными ЛП, которым принадлежит ключевая роль в инициации атеросклеротического поражения, что приводит, например, к накоплению ХС в артериальных клетках.» Но артериальных клеток не существует, есть клетки нескольких слоев стенки артериальных сосудов.

Определение ХС ЛПВП: «Предел обнаружения: 0,3 мг/дл = 0,008 ммоль/л. Предел линейности: 150 мг/дл = 3,9 ммоль/л.» При этом не указан нижний предел линейности.

Стр. 44: «пробу разводили при помощи раствора NaCl (9 г/л) в соотношении 1:2, результат умножали на 2.» (может быть, 1:1?)

Автором иногда используются термины профессионального сленга: «по отношению к интакту и контролю».

В главе «Обсуждение результатов», стр. 111, автор обсуждает возможность косвенного влияния изучаемого комплекса веществ на артериальное давления и агрегацию тромбоцитов. Но в вашем исследовании не изучалось ни антиагрегантное, ни гипотензивное действие чеснока; поэтому этот фрагмент в обсуждении достаточно умозрителен.

Фраза «Оливковое масло, соответственно, содержит в своём составе большее количество гидрофобных групп.» является тавтологией.

Вопросы:

1. В главе «Материалы и методы» автор пишет: «Животным с ГЛП один раз в сутки перорально вводили один из изучаемых компонентов (300 мг/кг порошка...)» Далее: «В качестве препаратов сравнения ... применялись порошок чеснока (биологически активная добавка к пище «АЛИСАТ»...) в дозе 8,33 мг на крысу...» В пересчете это составит около 25 мг/кг. Почему использовались разные дозы для сравнения эффективности?

2. В главе «Обсуждение результатов», стр. 106: «Коэффициент атерогенности (КА) препарата сравнения на основе чеснока при витаминной модели составил 1,08, при твиновой 1,24. Данный показатель для порошка чеснока при витаминной модели составлял 1,05, при твиновой модели 1,18. Это могло бы означать, что разные чесночные порошки обладают разной гиполипидемической активностью.» Скорее всего, это так и есть. Содержание БАВ в растительном сырье зависит от места и условий его произрастания, заготовки и последующей обработки. Некорректно сравнивать фармакологические эффекты нестандартизованных лекарственных средств: это равносильно сравнению эффективности препаратов с неизвестной дозировкой действующих веществ. Каким образом вы подбирали препараты сравнения?

3. Глава 6, стр. 94: «чеснок, подобно выделяемым в просвет кишечника желчным кислотам, может эмульгировать липиды в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Это, в свою очередь, способствует ускорению метаболизма липидов и выводу их из организма, препятствует повышению их уровня в крови и кумуляции в тканях.» Эмульгирование липидов прежде всего способствует их абсорбции в ЖКТ. Непонятно, о каком метаболизме пишет автор: в ЖКТ с выводом в фекалиях или в тканях после абсорбции.

Высказанные замечания не снижают научной и практической значимости и не оказывают влияния на положительную оценку диссертационной работы Мухаммед А.А.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения

Результаты исследования гипополипидемических свойств чеснока, масел амарантового, оливкового и льняного, волокон хитозана, альгината и пектина, а также их различных сочетаний используются в лекционном курсе, на практических занятиях и в научно-исследовательской работе кафедры фармакологии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также при разработке методических рекомендаций, учебных пособий, курсов лекций и практикумов для студентов кафедры фармакогнозии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Заключение

Диссертационное исследование Мухаммед Ариж Абделькаримовны на тему: «Исследование гипополипидемических свойств веществ природного происхождения на основе чеснока, растительных масел и пищевых волокон (экспериментальное исследование)», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основе выполненных автором исследований предложен новый путь купирования легких форм дислипидемии с использованием комплекса веществ природного происхождения, что приведет к оптимизации подходов лечения

атеросклероза. Диссертационная работа Мухаммед А.А. содержит подходы к решению задачи, имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли знаний. По своей актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов, важности основных положений, сделанным выводам и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п.П (п.п. 9-14) «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова, протокол № 5 от 20 ноября 2014 г.

Доктор фармацевтических наук, доцент,
Государственное научно-учебное учреждение
Факультет фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова,
заведующий кафедрой

Каленикова Елена Игоревна

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 к тематике диссертационного исследования

1. Redox status and pharmacokinetics of coenzyme Q10 in rat plasma after its single intravenous administration

Kalenikova E.I., Kharitonova E.V., Gorodetskaya E.A., Tokareva O.G., Medvedev O.S.

в журнале *Biochemistry, Supplemental Series B*, издательство *Maik Nauka/Interperiodica Publishing (Russian Federation)*, 2014, том 8, № 3, с. 267-272

2. Cardioprotection with Intravenous Injection of Coenzyme Q10 is limited by Time of Administration after Onset of Myocardial Infarction in Rats

Alexander Ivanov, Olga Tokareva, Evgeniya Gorodetskaya, Elena Kalenikova, Oleg Medvedev

в журнале *Journal of Clinical and Experimental Cardiology*, 2014, том 5, № 4
DOI

3. Single intravenous injection of CoQ10 reduces infarct size in a rat model of ischemia and reperfusion injury

Alexander Ivanov, Evgeniya Gorodetskaya, Elena Kalenikova, Oleg Medvedev