

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Ростовский государственный  
медицинский университет»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор



С.В. Шлык  
2024 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Осадченко Назара Андреевича «Сравнительная оценка серосодержащих аминокислот (адеметионина, ацетилцистеина, таурина) и их комбинаций при лечении интоксикаций различного генеза (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность темы**

Диссертационная работа Осадченко Н.А. посвящена решению актуальной задачи – изучению биохимических механизмов гепато- и нейропротективной активности серосодержащих аминокислот для оценки возможности их применения в качестве базисных молекул при создании комбинированного препарата для лечения патологий, сопровождающихся снижением запасов глутатиона в печени.

Тема исследования является актуальной не только для фундаментальной науки, но и для практического здравоохранения, поскольку имеет непосредственное отношение к терапии нейропатии при алкоголизме и диабете. Последствия острого отравления этанолом, клинически характеризуемого неврологическим дефицитом, и повреждение эндотелия сосудов, возникающее на фоне длительного употребления алкоголя или на фоне постоянной гипергликемии, в механизме своего образования имеют общие звенья. Снижение функциональной активности гепатоцитов, наблюдаемое при метаболической нагрузке, связанной с употреблением этанола или на фоне постоянного образования кетоальдегидов из-за гипергликемии, приводит к окислительному стрессу, имеющему системное влияние. Помимо оказываемого со стороны ацетальдегида или кетоальдегидов токсического действия на нервную систему, к патогенезу присоединяется эндотелиальная дисфункция, отложенным эффектом которой является нейропатия и, как следствие, – неврологический дефицит. Метаболизм многих серосодержащих аминокислот включает образование глутатиона, недостаточность которого является центральным звеном описанной патогенетической цепи. Исходя из этого, является перспективным изучение серосодержащих аминокислот, введение которых препятствует истощению глутатиона и облегчит течение окислительного стресса, приводящего к ослаблению метаболической активности печени и нарушению функционирования нейронов.

Этому направлению и посвящена диссертационная работа Осадченко Н.А., которая по своей сути представляет фундаментальный труд, направленный на решение актуальных теоретических и практических задач фармакологии и медицины, связанных с изысканием и изучением серосодержащих молекул, для лечения интоксикаций, сопровождающихся снижением запасов глутатиона в печени.



## **Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В рамках диссертационного исследования проведено комплексное изучение эффективности и механизма действия адеметионина, таурина и ацетилцистеина для лечения нейропатии, возникшей после острого отравления этанолом, на фоне длительного употребления этанола или как результата развития сахарного диабета. Проведена оценка эффективности при лечении нейропатии, возникшей после острого отравления этанолом предложенной комбинации ацетилцистеина и таурина с метаболическими лекарственными средствами.

Введение ацетилцистеина в модели острого отравления этанолом влияло только на активность АЛТ и концентрацию диеновых конъюгатов, а при хронической алкоголизации препятствовало увеличению активности фракции S9 и снижало ее активность.

Однократное пероральное введение ацетилцистеина, адеметионина или таурина после острого отравления этанолом препятствует развитию поведенческих нарушений в постинтоксикационном периоде, а также препятствует накоплению токсических метаболитов в печени, приводящему к нарушениям ее работы. Адеметионин, таурин и ацетилцистеин облегчали неврологический дефицит. Исходя из гипотезы о связи нейро- и гепатопротекторного действия и восстановления запасов глутатиона провели дополнительную серию экспериментов с использованием комбинации на основе комбинации ацетилцистеина, таурина и метаболических лекарственных средств.

Внутрижелудочное введение ацетилцистеина или адеметионина существенно облегчало выраженность неврологического дефицита, признаков токсического поражения печени и нейропатии у животных, подвергнутых хронической алкоголизации. Адеметионин, ацетилцистеин и таурин препятствовали развитию нейропатии, подавляя тепловую аллодинию, холодовую гипералгезию и тепловую гипералгезию. Внутрижелудочное введение таурина оказывало наименьшее среди оцениваемых соединений влияние на состояние животных, подвергнутых длительной алкоголизации.

В экспериментах по оценке влияния ацетилцистеина, адеметионина или таурина при внутрижелудочном введении на течение нейропатии, развивающейся у крыс при моделировании сахарного диабета смешанного типа, установлено, что все исследуемые вещества оказывали положительное влияние на биохимические показатели, отражающие интоксикацию, которые возникли на фоне сахарного диабета смешанного типа. К 6 неделе введение адеметионина облегчало механическую аллодинию. К 8 неделе статистически значимое отличие от показателя у крыс без лечения наблюдали в группах адеметионина и ацетилцистеина.

На модели острой алкоголизации установлен синергизм комбинации, содержащей ацетилцистеин, таурин, кофеин, янтарную кислоту, липоевую кислоту и пиридоксин в отношении детоксикационного и антиоксидантного действия. Применение комбинации улучшило течение неврологического дефицита на 100%, что больше, чем для отдельных компонентов комбинации.

Полученные данные о свойстве адеметионина и ацетилцистеина снижать неврологический дефицит после острой интоксикации этанолом и препятствовать развитию нейропатии в условиях хронической алкогольной интоксикации или гипергликемии свидетельствуют о целесообразности дальнейшего углубленного изучения терапевтического потенциала данных веществ с целью разработки новых лекарственных препаратов для лечения похмелья и предупреждения развития нейропатии или ухудшения состояния больного при нейропатии, возникшей на фоне алкоголизма и/или сахарного диабета.

## **Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов**

Цель диссертационного исследования состояла в сравнении нейро- и гепатопротекторной активности ацетилцистеина, адеметионина и таурина в условиях моделирования постинтоксикационного состояния как результата острого отравления



этанолом, алкоголизма (длительная интоксикация этанолом) и сахарного диабета смешанного типа для оценки возможности их применения в качестве базисных молекул при создании комбинированного препарата для лечения патологий, сопровождающихся снижением запасов глутатиона в печени. На основании цели автором были сформулированы 6 задач. Для решения поставленных задач был использован комплекс традиционных методов экспериментальной фармакологии, биохимии и статистики. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Работа выполнена на 352 особях крыс с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными. Достаточный объем экспериментальных данных, их корректная статистическая обработка, наглядное графическое представление и глубокий анализ позволяют заключить, что результаты диссертационного исследования достоверны, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации – обоснованы. Цель исследования и поставленные задачи достигнуты, что отражено в выводах.

#### **Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов**

Диссертационная работа Осадченко Н.А. имеет высокую теоретическую и практическую значимость, поскольку, являясь фундаментальным исследованием, имеет перспективы практической реализации – полученные результаты могут быть использованы для разработки новых лекарственных препаратов для лечения похмелья и предупреждения развития нейропатии или ухудшения состояния больного при нейропатии, возникшей на фоне алкоголизма и/или сахарного диабета.

Практически значимым результатом исследований являются оригинальные данные о свойстве адеметионина и ацетилцистеина снижать неврологический дефицит после острой интоксикации этанолом и препятствовать развитию нейропатии в условиях хронической алкогольной интоксикации или гипергликемии.

Дополнительно к оценке нейро- и гепатопротективной активности изученных веществ, проведена оценка эффективности комбинации метаболических лекарственных средств и оценена возможность создания препарата на их основе для лечения постинтоксикационного состояния у человека.

Результаты диссертационного исследования Осадченко Н.А. имеют важное значение как для экспериментальной фармакологии, так и для практического здравоохранения

#### **Общая характеристика работы**

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и включает все основные разделы диссертационного исследования. Список литературы содержит 237 источников, из которых 35 отечественных и 202 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 77 рисунками и содержит 11 таблиц.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (п. 9–14)

По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 печатных работ, 6 из которых размещены в изданиях перечня рецензируемых Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, за исключением незначительных редакционных правок.

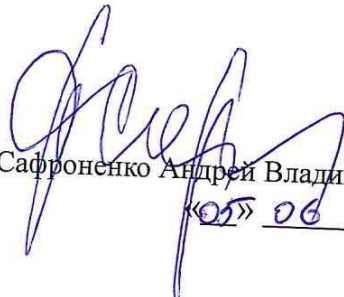
#### **Заключение**

Диссертационная работа Осадченко Назара Андреевича «Сравнительная оценка серосодержащих аминокислот (адеметионина, ацетилцистеина, таурина) и их комбинаций при лечении интоксикаций различного генеза (экспериментальное исследование)» выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора В.И. Петрова и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научной квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи в

области фундаментальной фармакологии – доказательстве наличия у серосодержащих аминокислот нейро- и гепатопротекторной активности в условиях эндогенных интоксикаций, что соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Осадченко Назар Андреевич достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России от «31» мая 2024 г., протокол № 15.

Заведующий кафедрой  
фармакологии и клинической фармакологии  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук (3.3.6. Фармакология,  
клиническая фармакология),  
профессор

  
Сафроненко Андрей Владимирович  
«05» 06 2024г.

Даю согласие на обработку своих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Сафроненко А.В. заверяю

Учёный секретарь учёного совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Наталия Германовна Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России). Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29; Тел: 8-(863)250-42-00; e-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru); оф. сайт: [www.rostgmu.ru](http://www.rostgmu.ru).



## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

предоставившей отзыв на диссертацию Назара Андреевича на тему «Сравнительная оценка серосодержащих аминокислот (адеметионина, ацетилцистеина, таурина) и их комбинаций при лечении интоксикаций различного генеза (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Полное наименование организации в соответствии с Уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращённое наименование организации в соответствии с Уставом	ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Место нахождения организации	г. Ростов-на-Дону
Почтовый адрес	344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, зд.29
Телефон (при наличии)	+7(863) 250-42-00
Адрес электронной почты (при наличии)	okt@rostgmu.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет» (при наличии)	www.rostgmu.ru
Сведения о лице, утвердившего отзыв ведущей организации: Ф.И.О, ученая, степень, ученое звание, должность	Шлык Сергей Владимирович доктор медицинских наук, профессор, ректор
Сведения о лице, составившего отзыв ведущей организации: Ф.И.О, ученая степень, ученое звание, должность	Сафроненко Андрей Владимирович, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние	1. Изучение гепатопротекторного действия глицирама в условиях алкогольной интоксикации у крыс. Сергеева Е.О., Скульте И.В., Терехов А.Ю., Додохов А.М.А. Современные Проблемы Науки и Образования. 2021. №4. С. 93.

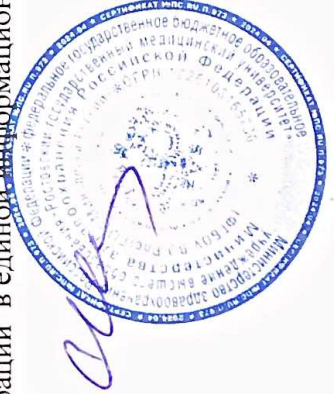
5 лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ

2. Изучение влияния глицерина и глицерената на гиполипидемическую активность при алкогольной интоксикации у крыс. Скульте И.В., Сергеева Е.О., Потапова А.А., Додохова М.А. Современные Проблемы Науки и Образования. 2015. №5. С. 276.
3. Фармакологическая эффективность дельта-сон индуцирующего пептида при экспериментальном остром панкреатите. Бондаренко Т.И.1, Калмыкова Ю.А.2, Шустанова Т.А.1, Михалева И.И. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. Т. 65. №2. С. 44-48.
4. Перекисное окисление липидов в пораженной коже белых крыс с дерматитом простым раздражительным контактным при разных методах лечения. Гребенникова С.В., Макляков Ю.С., Оксенюк О.С., Калмыкова Ю.А., Смирнова О.Б. Современные Проблемы Науки и Образования. 2016. №6. С. 37.
5. Влияние курсового введения сухого экстракта шлемника байкальского (*scutellaria baicalensis georgi*) на показатели функционального состояния, интенсивность перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему печени и почек у здоровых животных. Потапова А.А., Доркина Е.Г., Сергеева Е.О., Саджая Л.А., Додохова М.А. Современные Проблемы Науки и Образования. 2015. №5. С. 130.

В соответствии с Положением о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 10.11.2017 № 1093, Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» дано согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, использование и размещение их на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в единой информационной системе в сети «Интернет».

Ректор

Исполнитель:  
Гуляя М.В.  
89889955505



С.В.Штык