

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ», Покровского Михаила Владимировича на диссертацию Осадченко Назара Андреевича на тему «Сравнительная оценка серосодержащих аминокислот (адеметионина, ацетилцистеина, таурина) и их комбинаций при лечении интоксикаций различного генеза (экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

Рецензируемая работа посвящена решению актуальной научно-практической проблемы поиска новой активности у известных соединений, обладающих нейро- и гепатопротективной активностью. Поиск новых фармакологических свойств изученных лекарственных препаратов, таких как ацетилцистеин, адеметионин и таурин, может привести к открытию новых прикладных точек для этих препаратов и улучшить эффективность лечения заболеваний, сопровождающихся истощением запасов глутатиона.

Научная новизна и практическая ценность диссертации

Изученные аминокислоты – адеметионин, ацетилцистеин и таурин – используются для лечения заболеваний, связанных с истощением глутатиона в печени. В работе Осадченко Н.А. проведено исследование эффективности адеметионина, таурина и ацетилцистеина в лечении нейропатии, вызванной острым отравлением этанолом, длительным употреблением этанола или развитием сахарного диабета. Эффективность комбинации ацетилцистеина и таурина с метаболическими лекарственными средствами также оценена при лечении нейропатии, вызванной отравлением этанолом.

В экспериментах *in situ* в перфузируемой печени крысы, подвергнутой острой алкоголизации и экспериментах *in vitro* с оценкой изменений активности фракции S9 у крыс, подвергнутых хронической алкоголизации, установлено, что введение этанола не влияло на активность АСТ, концентрацию ТГ и МДА. У животных, получавших этанол без лечения, активность СОД уменьшалась, а введение ацетилцистеина на это не влияло. Активность АЛТ уменьшалась у животных с постинтоксикационным состоянием после введения ацетилцистеина. Концентрация диеновых конъюгатов увеличивалась при алкогольной интоксикации, но при введении ацетилцистеина приближалась к значениям у интактных животных. Концентрация глутатиона снижалась при введении этанола, но была выше, чем у животных из группы контроля. Ацетилцистеин благоприятно влиял на состояние антиоксидантных систем печени. При расширении экспериментов до сравнительной серии с использованием, помимо ацетилцистеина, адеметионина и таурина установлено: Адеметионин облегчал неврологический дефицит на 40%, таурин – на 33%, а ацетилцистеин – на 27%.

Адеметионин, ацетилцистеин и таурин препятствовали развитию нейропатии, подавляя тепловую аллодинию на 60, 33 и 34% соответственно, холодовую гипералгезию – на 151, 129 и 43% соответственно и тепловую гипералгезию – на 93, 83 и 53% соответственно у животных, длительно получавших 15% раствор этанола.

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 на 373% относительно показателя в группе положительного контроля. К 8 неделе статистически значимое отличие от показателя у крыс без лечения наблюдали в группах адеметионина и ацетилцистеина (улучшение на 310 и 396% соответственно против 168% при использовании таурина).

На основании сопоставления полученных данных и известных научных данных об ацетилцистеине и адеметионине, автор сделал заключение, что эти аминокислоты оказывали сопоставимое действие при длительной алкоголизации и сахарном диабете потому, что в механизме их действия есть схожие звенья. Оба соединения оказывают влияние на антиоксидантную систему и NO-ергические системы, участвующих ключевую роль в патогенезе алкогольной и диабетической нейропатии соответственно.

На модели острой алкоголизации установлен синергизм комбинации, содержащей ацетилцистеин, таурин, кофеин, янтарную кислоту, липоевую кислоту и пиридоксин в отношении детоксикационного и антиоксидантного действия. Комбинированное введение описанных веществ в дозах в 2 раза меньших, чем при их изолированном применении, эффективно ускоряло восстановление психоневрологических функций, нарушенных острым введением алкоголя. Разработанная автором комбинация может применяться не только для предупреждения и/или коррекции постинтоксикационных психоневрологических нарушений, но и при состояниях, сопровождающихся истощением запасов глутатиона.

Впервые 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.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Исследование позволило установить фармакологическую активность и потенциал ацетилцистеина, адеметионина и таурина в препятствовании развитию алкогольной и диабетической нейропатии, а также снижении неврологического дефицита при острой интоксикации этанолом. Использование различных лекарственных средств и методов статистической обработки данных позволило получить достоверные результаты и обоснованные выводы. Кроме того, участие в конференциях и публикации работ свидетельствуют о значимости исследования для научного сообщества. Практическая значимость исследования заключается в возможности 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, а также в получении оригинальных данных о свойстве адеметионина, ацетилцистеина и таурина снижать неврологический дефицит после острой интоксикации этанолом и препятствовать развитию нейропатии в условиях хронической алкогольной интоксикации или гипергликемии. Вместе с оценкой нейро- и гепатопротективного действия, автор осуществил оценку эффективности комбинации метаболических лекарственных средств, таким образом создав предпосылки для создания комбинированного препарата для лечения описанных состояний, в первую очередь – алкогольного похмелья.

Полученные диссертантом результаты позволили расширить знания о серосодержащих аминокислотах. Эти знания могут служить основой для продолжения направленного поиска новых соединений для лечения похмельного синдрома и нейропатий. 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 гепато- и нейропротекторного действия для лечения состояний, сопровождающихся эндогенной интоксикацией.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный объем экспериментальных данных, полученных на достаточном количестве животных (352 крысы-самца), их корректная статистическая обработка, четкое описание и анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации считать обоснованными. Полученные новые научные данные имеют важное теоретическое и практическое значение. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в виде шести научных статей, успешно прошедших рецензирование в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 и включает введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, научно-практические рекомендации и список литературы (237 источников, из них 35 – отечественные и 202 – зарубежные). Работа проиллюстрирована 77 рисунками и 11 таблицами.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы и степень ее разработанности. Ясно сформулированы цель, задачи исследования и основные положения,

выносимые на защиту. Обозначена научная новизна и научно-практическая значимость работы.

В главе «**Обзор литературы**» проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Автор отразил в ней современное состояние проблемы. Глава состоит из 5 разделов, посвященных описанию изучаемых патологических состояний и лекарственных средств, и заключения. Первые три раздела описывают современные представления о патогенезе нейро- и гепатопатии, развивающихся на фоне острого алкогольного отравления, алкоголизма и сахарного диабета. В четвертой и пятой частях автор обобщает механизм патогенеза описанных состояний для обоснования гипотезы об эффективности применения серосодержащих аминокислот для восстановления запасов глутатиона. Обзор литературы завершается заключением. Ссылаясь на отечественные и зарубежные литературные данные, автор убедительно обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

В главе «**Материалы и методы**» приведен дизайн и описание использованных экспериментальных и прогностических методов: поведенческих, биохимических, моделирования постинтоксикационного состояния, алкоголизма и сахарного диабета, а также статистических методов. Выбранные методы современны и релевантны поставленным в диссертации задачам.

В **третьей** главе описаны результаты исследования влияния серосодержащих аминокислот на поведение и биохимические показатели животных в состоянии экспериментального «похмельного синдрома». Приведены результаты оценки психоневрологического дефицита, зоосоциального взаимодействия и биохимических показателей, отражающих механизм действия исследуемых веществ.

В **четвертой** главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина *ex vivo*. Этот экспериментальный этап был проведен с целью валидации методик моделирования острого постинтоксикационного состояния и хронической алкоголизации животных. В ходе экспериментов было доказано, что острая алкоголизация влияет на активность СОД, АЛТ и уровень глутатиона в печени. Хроническая алкоголизация приводила к изменению экспрессии и усилению активности оксидоредуктаз в печени отражаясь на общей активности антиоксидантной системы.

В **пятой** главе описаны результаты исследования влияния серосодержащих аминокислот на поведение и биохимические показатели животных в состоянии нейропатии, развившейся на фоне длительного приема этанола. Автор выяснил, что ежедневное пероральное введение ацетилцистеина, адеметионина или таурина оказывает протективное действие на прогрессирование алкогольной нейропатии.

Шестая глава посвящена результатам исследования эффективности изучаемых лекарственных средств лечению нейропатии, возникшей на фоне сахарного диабета смешанного типа. Автор установил, что среди оцениваемых лекарственных средств явное нейропротекторное действие на течение диабетической нейропатии оказывал адеметионин и в меньшей степени – ацетилцистеин.

В **седьмой** главе представлена оценка эффективности комбинации серосодержащих аминокислот и метаболических лекарственных средств. Уровни АЛТ, АСТ, ТГ, глутатиона,

СОД и МДА у животных, получавших ацетилцистеин или композицию на его основе, принимали промежуточные значения при сравнении с показателями у животных из групп положительного и отрицательного контроля.

В главе «Обсуждение результатов» автор детально проанализировал результаты, полученные в ходе исследования, обосновал его методологию и выбор экспериментальных методов

Диссертация завершается 6 выводами и 4 практическими рекомендациями, соответствующими цели и задачам исследования и имеющими научно-практическую значимость.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основное содержание диссертационной работы отражено в 18 публикациях, из них 6 размещены в журналах, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает основное содержание диссертации, оформлен с учетом требований ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Цель, задачи, использованные результаты, выводы и практические рекомендации позволяют заключить, что диссертация Осадченко Н.А., соответствует требованиям п.5 Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток, п. 6 Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека., п. 9 Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии паспорта научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного уточнения, но не затрагивающие существа работы:

1. Что является активным контролем в представленных экспериментальных сериях?
2. Чем был обусловлен выбор доз исследуемых лекарственных средств в экспериментальных сериях по изучению острой и хронической алкогольной интоксикации и при исследовании сахарного диабета?
3. Что подразумевается под сахарным диабетом смешанного типа и как был он валидирован?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Осадченко Назара Андреевича на тему «Сравнительная оценка серосодержащих аминокислот (адеметионина, ацетилцистеина, таурина) и их комбинаций при лечении интоксикаций различного генеза (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, что соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор Осадченко Н.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой фармакологии и
клинической фармакологии НИУ «БелГУ»,
доктор медицинских наук, профессор

Покровский Михаил Владимирович

«*МВ*» *МВ* 2024 года

Подпись М.В. Покровского удостоверяю

Личную подпись удостоверяю Ведущий специалист по кадрам департамента управления персоналом	<i>Покровский М.В.</i>
	<i>М.В. Покровский</i> « 29 » 05 20 <i>24</i>

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес организации: 308015, Российская Федерация, г. Белгород, ул. Победы, 85,

Тел.: +7 (4722) 30-12-11

E-mail: info@bsu.edu.ru

Официальный сайт: <https://bsuedu.ru/bsu/>

В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Покровском Михаиле Владимировиче по диссертации Осадченко Назара Андреевича на тему: «Сравнительная оценка серосодержащих аминокислот (адеметионина, ацетилцистеина, таурина) и их комбинаций при лечении интоксикаций различного генеза (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

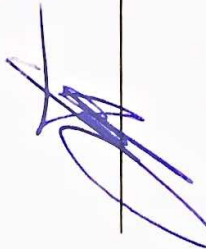
Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Покровский Михаил Владимирович	1960 Гражданство РФ	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий	Доктор медицинских наук, профессор, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология	<p>1. Связь EPOR/CD131-опосредованной нейротрофекции при хронической экспозиции этанола у крыс с модуляцией экспрессии генов аутофагии, апоптоза, нейровоспаления и нейрональной регенерации. Покровский М.В., Солдатов В.О., Затолокина М.А., Корокин М.В., Кубекина М.В., Пученкова О.А., Поветка Е.Е., Миллер Э.С., Жученко М.А., Бушуева О.Ю. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. № 2. С. 91-98.</p> <p>2. Исследование нейропротективных соединений в ряду новых производных этилтиадиазола. Череватенко Р.Ф., Анциферов О.В., Скачилова С.Я., Покровский М.В., Гуреев В.В., Банчук И.И., Банчук А.Ю., Голубинская М.И.3, Сыромятникова А.А., Рожков И.С., Мостовых А.А. Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. № 4. С.263-272</p> <p>3. Аддитивное нейропротективное действие производных 3-гидроксипиридина и эритропозина человека на модели геморрагического инсульта у крыс.</p>

			<p>Колесниченко П.Д., Щерблыкина О.В., Нестерова Н.И., Щерблыкин Д.В., Нестеров А.В., Покровский М.В., Жученко М.А., Тверской А.В., Резников К.М. Фармация и фармакология. 2020. Т. 8. № 3. С. 169-180.</p> <p>4. Электроретинография в оценке нейротекторного эффекта на модели экспериментальной глаукомы. Калатанова А.В., Победа А.С., Абашева Д.А., Должиков А.А., Пересыпкина А.А., Покровский М.В. Вестник Офтальмологии. 2021. Т. 137. № 3. С. 86-92</p> <p>5. Протективное действие карбамиллированного дарбэпозина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс. Пересыпкина А.А., Покровский М.В., Губарева В.О., Должиков А.А. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. № 7. С. 8-13.</p>	
--	--	--	--	--

Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Оппонент

Доктор медицинских наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор
 заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ»
 15.04.2024


 _____ М.В. Покровский

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес организации: Россия, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

Тел.: 8 (4722) 30-12-11

E-mail: Info@bsu.edu.ru

Официальный сайт: <https://bsuedu.ru>

