

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего лабораторией фармакологии поведения Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Суханова Ильи Михайловича 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 проблемы

Поиск новых терапевтически значимых эффектов у уже применяющихся в клинической практике лекарственных средств является одним из важных направлений фармакологических изысканий. Репозиционирование известных и изученных лекарственных средств для новых показаний – перспективный способ поиска решений для лечения распространенных патологий, а также хорошая возможность сократить финансовые затраты на RnD этап благодаря уже известной информации о токсичности фармакологических агентов.

Неврологические и эндотелиальные расстройства, вызванные употреблением алкоголя или хронической гипергликемией у пациентов с сахарным диабетом имеют общие механизмы патогенеза. Одним из них является снижение функциональной активности гепатоцитов, что в конечном счёте приводит к развитию окислительного стресса, имеющему системное влияние. Таким образом, настоящая работа, посвящённая изучению влияния аминокислот с установленным гепатопротекторным действием – ацетилцистеина, адеметионина и таурина – в экспериментальных моделях алкогольной интоксикации и сахарного диабета представляется актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

В рамках диссертационного исследования впервые проведено комплексное изучение эффективности и механизмов потенциального терапевтического действия серосодержащих аминокислот адеметионина, таурина и ацетилцистеина для лечения нейропатии, развивающейся на фоне острой и хронической интоксикации этанолом или вследствие развития стрептозотоцин-никотинамид-индуцированного сахарного диабета у крыс. Кроме того, оценена эффективность экспериментальной терапии предложенной автором комбинации ацетилцистеина и таурина с метаболическими лекарственными средствами для лечения нейропатии, вызванной острым отравлением алкоголем.

Среди наиболее значимых результатов, полученных автором, можно отметить:

1) 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 однократное внутрибрюшинное введение этанола в дозе 3 г/кг увеличивает содержание биохимических маркеров повреждения печени в ее перфузате. При длительном введении этанола наблюдали увеличение активности фракции S9, выделенной из печени животных, более чем в 5 раз. 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 её активность на 6,5%.

2) Показано, что однократное пероральное введение ацетилцистеина в дозе 1 г/кг, адеметионина – в дозе 100 мг/кг или таурина в дозе 40 мг/кг после однократного введения этанола препятствует развитию поведенческих нарушений в постинтоксикационном периоде, а также препятствует накоплению токсических метаболитов в печени, приводящему к нарушениям ее работы. Адеметионин облегчал неврологический дефицит, вызванный острым отравлением алкоголя, на 40%, таурин – на 33%, а ацетилцистеин – на 27%.

3) В экспериментах, в которых оценивали влияние введения серосодержащих аминокислот на последствия хронической алкоголизации у крыс, показано, что повторное введение ацетилцистеина в дозе 500 мг/кг/сут или адеметионина в дозе 50 мг/кг/сут существенно облегчало выраженность неврологического дефицита, признаков токсического поражения печени и нейропатии у животных, подвергнутых хронической алкоголизации. Также установлено, что исследуемые серосодержащие аминокислоты препятствовали развитию нейропатии, подавляя тепловую аллодинию, холодовую гипералгезию и тепловую гипералгезию.

4) В экспериментах по оценке действия серосодержащих аминокислот на нейропатию и биохимические изменения, развивающиеся у крыс со стрептозотоцинин-никотинамид-индуцированным сахарным диабетом, автор обнаружил, что внутрижелудочное введение исследуемых аминокислот сопровождалось положительным влиянием на биохимические показатели, отражающие интоксикацию, которые возникли на фоне сахарного диабета смешанного типа. Эффект достиг максимальной выраженности через 8 недель после начала лечения.

5) Исходя из гипотезы о связи нейро- и гепатопротекторного действия и вызванного серосодержащими аминокислотами восстановления запасов глутатиона, был выполнен дополнительный эксперимент, в котором автор оценил потенциальное терапевтическое действие комбинации ацетилцистеина, таурина и метаболитических лекарственных средств. Обнаружен 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 позволяет рекомендовать исследование эффективности комбинаций серосодержащих аминокислот с метаболитическими лекарственными средствами уже на клиническом уровне у пациентов со сниженным запасом глутатиона в печени, в первую очередь это касается больных с сахарным диабетом II типа.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Практическая значимость работы Осадченко Н.А. заключается в получении оригинальных экспериментальных данных о потенциально терапевтически значимом действии серосодержащих аминокислот, способных предотвращать развитие неврологического дефицита при острой алкоголизации и нейропатии – при хронической алкогольной интоксикации или в условиях экспериментального сахарного диабета. 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. 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.

Теоретическая значимость работы Осадченко Н.А. заключается в предложении оригинальной гипотезы о связи нейро- и гепатопротекторного действия серосодержащих аминокислотами за счёт восстановления запасов глутатиона в печени и уменьшению благодаря этому системного влияния окислительного стресса.

Таким образом, можно сделать вывод, что диссертационная работа Осадченко Н.А. имеет высокую теоретическую и практическую значимость, а также перспективы практической реализации.

Степень достоверности и обоснованности результатов

Достоверность полученных результатов определяется:

- 1) Адекватным выбором экспериментальных (фармакологических и биохимических) методических подходов для выполнения исследовательской работы, отвечающих поставленным задачам;
- 2) Корректным подбор статистических тестов для обработки результатов;
- 3) Достаточным объёмом экспериментальных исследований: для выполнения работы использованы 352 крысы.

Высокий методический уровень работы в сочетании с классическим дизайном и тщательным подходом к анализу и обработке полученных данных позволяет квалифицировать результаты исследования как достоверные, а сформулированные по ним выводы и практические рекомендации – как обоснованные. Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы экспериментальным материалом и анализом имеющейся литературы.

Структура и оформление работы

Диссертационная работа Осадченко Назара Андреевича построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), пяти глав с результатами исследований, их обсуждения (глава 8), а также включает выводы, научно-практические рекомендации и список литературы. Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста. Список

литературы состоит из 237 источников, в том числе 35 отечественных и 202 зарубежных. Иллюстративный материал представлен 77 рисунками и 11 таблицами.

В первой главе проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации. Представлена характеристика основных заболеваний и состояний, течение которых сопровождается снижением запасов глутатиона в печени: похмелье, алкоголизм и сахарный диабет. Представлен современный взгляд на проблему интоксикаций, сопровождающихся снижением запасов глутатиона и подходы к лечению данного состояния. Рассмотрены основные механизмы и системы, лежащие в основе развития данных расстройств, на основании этого сформулирована концепция исследования.

Во второй главе подробно и детально описаны материалы методы исследования, представлены способы оценки биохимических параметров, условия проведения экспериментов по оценке поведения животных.

В третьей главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина, адеметионина и таурина при лечении постинтоксикационного состояния, возникшего после острого отравления этанолом. Проведена оценка влияния исследуемых аминокислот на биохимические показатели интоксикации и различные компоненты поведения, включая зоосоциальное взаимодействие.

В четвертой главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина *ex vivo* с валидацией методики моделирования острого постинтоксикационного состояния. Полученные данные позволили валидировать метод хронической алкоголизации животных.

В пятой главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина, адеметионина и таурина при лечении нейропатии, возникшей на фоне длительного приема этанола. На основании полученных данных было выдвинуто предположение, что адеметионин оказывает более выраженное влияние, чем остальные исследуемые препараты из-за наличия нейротропной активности.

В шестой главе представлены результаты исследования эффективности ацетилцистеина, адеметионина и таурина при лечении нейропатии, возникшей на фоне сахарного диабета смешанного типа.

В седьмой главе представлены результаты исследований комбинации ацетилцистеина и таурина с другими метаболическими лекарственными средствами при лечении последствий острой алкогольной интоксикации. Так как адеметионин обладал явным преимуществом при лечении последствий острой интоксикации, была оценена возможность применения комбинации ацетилцистеина и таурина с другими метаболическими лекарственными средствами в качестве альтернативного способа лечения изучаемого состояния.

Восьмая глава посвящена обсуждению полученных результатов.

Итог диссертации подводят выводы и практические рекомендации, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключения диссертанта следует признать

достаточной, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основное содержание диссертационной работы отражено в 18 публикациях, 6 из которых размещены в изданиях перечня рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ. Публикации отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа «Сравнительная оценка серосодержащих аминокислот (адеметионина, ацетилцистеина, таурина) и их комбинаций при лечении интоксикаций различного генеза (экспериментальное исследование)» является законченным исследованием, направленным на решение актуальной научной задачи, что 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. Как диссертант обосновывал выбор дозировок ацетилцистеина, адеметионина и таурина для однократного и повторного введения?
2. Какие статистические методы использованы для обработки результатов в главе 5 (рисунки 37, 38, 39, 40, 41, 42)?
3. В соответствии с полученными данными повторное введение адеметионина сопровождалось снижением предпочтения раствора этанола у крыс. Какой механизм данного эффекта с точки зрения диссертанта?

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 (с изменениями и дополнениями), 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 лабораторией фармакологии поведения Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, доцент

Суханов Илья Михайлович

«30» марта 2024 года



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел.: 8 (812) 338 7895
E-mail: info@lspbgnu.ru
Официальный сайт: <https://www.lspbgnu.ru/>

В Диссертационный совет 21.2.005.02
 при ФГБОУ ВО «Волгоградский
 государственный медицинский университет»
 Минздрава России
 (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д.1)

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Сухановом Илье Михайловиче по диссертации Осадченко Назара Андреевича на тему: «Сравнительная оценка серосодержащих аминокислот (адеметионина, ацетицистеина, 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
Суханов Илья Михайлович	1982 Гражданство РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория фармакологии поведения Института фармакологии им.А.В.Вальдмана,	Доктор медицинских наук, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология	1. Линии животных со сниженной экспрессией дофаминового транспортера: перспективы и ограничения использования в экспериментальной нейробиофармакологии. Савченко А.А., Суханов И.М., Звартау Э.Э. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83. № 4. С. 37-42. 2. Activation of trace amine-associated receptor 1 reduces schedule-induced polydipsia in rats. Dolgorukova A., Dorotenko A., Mus L., Gainetdinov R.R., Sukhanov I. European neuropsychopharmacology. 2017. Vol. 27 № S4. P. 673. 3. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and bdnf dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. Leo D., Sukhanov I., Illiano P., Emanuele M., Esposito A., Mus L., Niello M., Espinoza S., Dorofeikova M., Zoratto F.,

		заведующий	<p>Laviola G., Adriani W., Caffino L., Messa G., Fumagalli F., Sanna F., Budygin E.A., Efimova E., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Hoener M.C. Journal of neuroscience. 2018. Vol. 38 № 8. P. 1959-1972.</p> <p>4. Novel translational rat models of dopamine transporter deficiency. Leo D., Sukhanov I., Gainetdinov R.R. Neural Regeneration Research. 2018. Vol. 13 № 12. P. 2091-2093.</p> <p>5. Metabotropic glutamate receptor (mglur5) antagonist mper attenuated cue- and schedule-induced reinstatement of nicotine self-administration behavior in rats. Bespalov A.Y., Dravolina O.A., Sukhanov I., Zakharova E., Blokhina E., Zvartau E., Danysz W., Heeke G.V., Markou A. Neuropharmacology. 2005. Vol. 49 P. 167-178</p>
--	--	------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

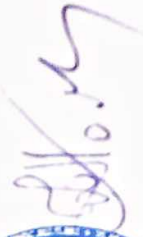
Организация по месту работы оппонента подтверждает, что соискатель не является сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Заведующий лабораторией фармакологии поведения
 Института фармакологии им.А.В.Вальдмана ФГБОУ ВО
 «ПСПбГМУ им. акад.И.П. Павлова»
 Минздрава России
 Д.М.Н.,

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
 «ПСПбГМУ им. акад.И.П. Павлова»
 академик РАН, д.м.н., профессор
 Минздрава России



И.М. Султанов

Ю.С. Полушкин