

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Сарманаева Салавата Хамитовича на диссертационное исследование Бугаева Петра Андреевича «Экспериментальная оценка эффективности пептидных препаратов при поражениях печени производными гидразина», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

В связи с интенсивной ракетно-космической деятельностью сохраняется вероятность развития острых поражений компонентами ракетных топлив, в частности производными гидразина, у лиц, работающих на объектах производства, хранения, заправки и утилизации ракет-носителей и жидкотопливных МБР.

Кроме того, сохраняется актуальность отравлений лекарственными препаратами, в том числе гидразидом изоникотиновой кислоты – изониазидом. Токсическое действие изониазида возможно при длительной терапии туберкулёза и при острых лекарственных отравлениях, в частности, при суицидальных попытках.

Отравления производными гидразина сопровождаются расстройствами комплексного характера, в том числе неврологическими (судорожный синдром и пр.), сердечно-сосудистыми, дыхательными, нарушениями печеночной функции и пр. Если острые неврологические расстройства хорошо изучены и описана эффективность их купирования антидотом – пиридоксина гидрохлоридом, то гепатотоксичность гидразина - требует своего фармакологического решения (Supharat S., 2018). В связи с этим тема диссертационного исследования Бугаева П.А., целью которого стал поиск средств фармакологической коррекции (соединения пептидной структуры – дисульфиды глутатиона, обладающие гепатопротекторной и антиоксидантной активностью) гепатотоксичности производных гидразина, является актуальной.

Следует отметить, что работа полностью соответствует специальностям 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,

так как посвящена изучению токсических поражений печени производными гидразина, а также их фармакологической коррекции пептидными препаратами.

Научная новизна диссертационного исследования

В работе показана возможность снижения выраженности поражения печени, возникающего при токсическом действии несимметричного диметилгидразина, путём применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия совместно с антидотом – пиридоксина гидрохлоридом. Также получены данные, которые показывают, что применение инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия в профилактических целях способно снижать летальность крыс при остром поражении несимметричным диметилгидразином.

В сравнительном исследовании глутамил-цистеинил-глицина динатрия и инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия на экспериментальной модели токсического поражения печени противотуберкулёзными препаратами, более высокую эффективность показал инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведённое автором экспериментальное исследование показывает способность инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при совместном применении с пиридоксина гидрохлоридом корректировать поражение несимметричным диметилгидразином, применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия при поражениях печени противотуберкулёзными препаратами (изониазидом в комплексе с рифампицином и пиразинамидом).

Установлено, что исследуемые пептидные препараты – дисульфиды глутатиона снижают выраженность токсического поражения печени производными гидразина, уменьшая интенсивность процессов перекисного окисления липидов в клетках печени.

Автором продемонстрирована перспективность дальнейшего исследования препаратов инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и глутамил-цистеинил-глицина динатрия для возможности включения их в схемы профилактики и лечения токсических гепатитов, индуцированных производными гидразина.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа П.А. Бугаева является самостоятельно выполненным законченным квалификационным трудом, написана в традиционной форме, содержит введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу с обсуждением результатов, выводов, практические рекомендации и список литературы. Библиографический список включает 193 литературных источника, в том числе 123 публикации на русском языке и 70 – на иностранных языках. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц, 2 схемы и 9 рисунков.

Введение содержит сведения об актуальности темы, степени её разработанности, методологии, научной новизне, практической значимости результатов исследования и другие необходимые структурные элементы, а также оценку личного вклада автора. Четко сформулированы цель и задачи исследования. Исследования проведено в рамках плановой НИР Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (тема НИР № VMA 03.04.02.1618/0023, шифр «Консерватория»).

Обзор литературы написан с привлечением и анализом данных большого количества источников. В нем изложены современные представления о механизме развития поражений печени производными гидразина, описаны патологические реакции, формирующиеся при поражении гепатотоксичными соединениями. Приводится анализ литературных данных о фармакологических свойствах исследуемых пептидных препаратов, обосновывается возможность их применения с целью фармакологической коррекции токсических поражений печени, возникающих в результате воздействия производных гидразина.

В главе «Материалы и методы исследования» автором определены дизайн и методология экспериментальных исследований. Структурно-логическая последовательность проведения исследований, использование современных методов, применяемых в экспериментальной токсикологии и фармакологии – хорошо продуманы. Полученные автором данные обработаны с использованием статистических методов.

Собственные исследования представляют спланированную и выполненную на адекватном методическом уровне экспериментальную работу. Результаты собственных исследований автора отражают выполнение поставленной в данном исследовании цели и задач. Основными результатами исследования являются выявление эффективности совместного применения препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и пиридоксина гидрохлорида для снижения гепатотоксичности несимметричного диметилгидразина, определение более высокой эффективности препарата инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия в сравнении с глутамил-цистеинил-глицином динатрия при коррекции токсических поражений печени, вызванных комбинацией противотуберкулёзных препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид).

Обсуждение результатов (глава «Заключение») отражает оценку и качественную интерпретацию полученных данных, с учётом современных отечественных и зарубежных научных данных по теме исследования.

Обоснованность и достоверность выводов и основных положений, выносимых на защиту подтверждается правильностью выбора методологии выполнения исследований, большим объёмом проведенных экспериментов, применением современных и адекватных задачам исследования токсикологических, фармакологических, физиологических, биохимических и морфологических методов, правильной статистической обработкой полученных данных. Судя по материалам диссертации положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованы и доказаны. Практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации.

Результаты диссертации прошли достаточную апробацию, в том числе посредством публикации в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК. Всего по теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Результаты диссертационного исследования П.А. Бугаева целесообразно использовать в научно-исследовательской деятельности НИУ, занимающихся разработкой медицинских средств защиты от высокотоксичных химических веществ, а также в учебном процессе на кафедрах токсикологического и фармакологического профиля Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и других медицинских ВУЗов.

Автореферат полностью раскрывает содержание диссертации.

В целом диссертационное исследование П.А. Бугаева заслуживает высокой оценки. После ознакомления с диссертационной работой и её авторефератом существенных замечаний не возникает. Вместе с тем, хотелось бы высказать замечание, которое не носит принципиальный характер, и задать автору два вопроса:

Замечание: Целесообразна была бы сравнительная оценка эффективности исследуемых в работе пептидных препаратов с гепатопротекторами других групп.

Вопросы:

1. Чем обусловлен выбор пептидных препаратов, которые были использованы в диссертационном исследовании?
2. Как осуществлялась градация состояния экспериментальных животных по тяжести поражения НДМГ на «тяжелое» и «крайне тяжелое»?

Заключение

Таким образом, диссертация БУГАЕВА Петра Андреевича на тему «Экспериментальная оценка эффективности пептидных препаратов при поражениях печени производными гидразина», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по экспериментальному обоснованию фармакологической коррекции поражений печени при поражениях производными гидразина путём

использования с этой целью пептидных препаратов – дисульфидов глутатиона, имеющей существенное значение для токсикологии и клинической фармакологии.

Представленная диссертация по своей актуальности, научной новизне, объёму проведенных исследований, методическому уровню, теоретической и практической ценности полученных результатов, достоверности и обоснованности научных положений и выводов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 29.09.2013 г. № 842 (в редакции от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор П.А. Бугаев достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.04 – токсикология и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой токсикологии и клинической фармакологии Академии
постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

доктор медицинских наук, профессор

Сарманаев

С.Х. Сарманаев

«28» февраля 2020 г.

Адрес: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91. Тел. 8-(495)-593-11-01,
e-mail: ssarm@bk.ru

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
С.Х. Сарманаева заверяю:

Судейкина



должность

М.П.

Сарманаев
подпись

Бурдаков
Ф.И.О.

«28» февраля 2020г.