

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента

Андрея Владиславовича Воронкова на диссертационную работу

Светланы Викторовны Гребенниковой на тему:

«Экспериментально-клиническое изучение эффективности средств, содержащих омега-3 и 6 полиненасыщенные жирные кислоты, в лечении воспалительных заболеваний кожи», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д 999.071.02 на базе ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация посвящена **актуальной задаче** – совершенствованию и оптимизации лекарственной терапии, поиску новых подходов в лечении заболеваний кожи с воспалительным компонентом патогенеза. Воспалительные заболевания кожи протекают нередко хронически, с частыми рецидивами, способы их лечения имеют ряд недостатков. В связи с этим обоснован интерес к средствам системного и местного действия, лишенных данных недостатков. В экспериментальной части работы и в группе пациентов с воспалительными заболеваниями кожи (дерматит простой раздражительный контактный (ДПРК), аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, нейродермит диффузный и очаговый, псориаз, кожные формы мастоцитоза у детей) оценивали при комплексном лечении эффективность средств местной терапии, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК, а также средства антиоксидантного действия.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность.

В диссертационной работе приведено обоснование эффективности комплексного применения средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК с

противовоспалительным, антиоксидантным, стабилизирующим мембраны клеток действием, в том числе нового препарата Омегавен, который автор изучает с позиции противовоспалительного действия на кожу, на фазы воспаления, на процессы регенерации и клеточный ответ. Проведено исследование в эксперименте на 224 инбрендных конвенциональных белых крысах линии Wistar в возрасте 3 – 6 месяцев массой тела 300 – 350 г с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных с учетом норм и правил биомедицинской этики (с разрешения этического комитета РостГМУ – протокол № 16/13 от 14.11.2013 г.) (Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., 2010), и выполнена оценка в клинике на 146 больных дерматологического профиля эффективности применения препаратов, содержащих омега-3 и 6, а также антиоксиданты, в лечении заболеваний кожи с воспалительным компонентом патогенеза. Автор оценивает состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в крови и пораженной коже, при том, что ПОЛ и АОС тесно связаны с воспалением. В результате проведенного исследования получены новые сведения о механизме реализации противовоспалительного действия при ДПРК препаратов, содержащих ПНЖК. Используются адекватные поставленным задачам современные методы исследования, качественные расходные материалы и реактивы, сертифицированное оборудование, современные методы оценки (дерматологические индексы).

Обоснованность выносимых на защиту положений и выводов диссертации подтверждается произведенными в ходе исследования вычислениями и расчетами, основанными на первичных фактических данных, полученных лично автором, достоверность результатов обоснована достаточным количеством экспериментального и клинического материала во всех экспериментах и адекватной статистической обработкой.

Научная новизна проведенных исследований.

Установлен механизм реализации противовоспалительного действия (точка приложения) при ДПРК экспериментальном препаратов, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК (Омегавен, Крем «Витамин Ф 99» жирный) - антиоксидантный, то есть ослабление выраженности оксидативного стресса (декомпенсации в системе ПОЛ). Лекарственный препарат Омегавен впервые был применен в эксперименте по новым клиническим показаниям – при дерматите простом раздражительном контактном. Впервые показан наибольший вклад в ослабление оксидативного стресса в пораженной коже повышения активности каталазы.

Автору удалось установить в проведенном экспериментальном исследовании на лабораторных животных более активное противовоспалительное действие средств, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты (Омегавен и Крем «Витамин Ф 99» жирный), в сравнении с Радевит мазью. Особый интерес представляет гистологическое изучение кожи белых крыс, которое продемонстрировало преимущество комплексного применения Омегавена в сочетании с Кремом «Витамин Ф 99» жирным над противовоспалительной Радевит мазью. Отмечена менее выраженная лейкоцитарная инфильтрация вокруг зоны некроза (1+ против 3+), причем в инфильтратах преобладают лейкоциты и макрофаги, что свидетельствует о преимущественно клеточном ответе. Под пролиферирующими активно клетками эпидермиса отмечена тонкая полоска грануляционной ткани (до 1/3 от лечения Радевит мазью), что приведет, по-видимому, к формированию более нежного рубца. Изучение перекисного окисления липидов в пораженной коже и крови при экспериментальном ДПРК демонстрирует ослабление оксидативного стресса в случае комплексного применения Омегавена и Крема «Витамин Ф 99» жирный по сравнению с Радевит мазью.

Таким образом, Гребенникова Светлана Викторовна впервые в эксперименте обосновала и продемонстрировала в работе целесообразность

комплексного применения в лечении воспалительных заболеваний кожи Омегавена и средств местной терапии, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК. Установлен механизм противовоспалительного действия средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК – антиоксидантный. Обоснован период применения таких средств – от обострения до активного разрешения клинических проявлений. Тем самым отмечается научная новизна исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Значимость полученных результатов для науки заключается в обосновании в эксперименте на модели ДПРК комплексного применения средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК: системного (Омегавен) и местного действия (Крем «Витамин Ф 99» жирный), и преимущества их влияния по сравнению со стандартно применяемой мазью противовоспалительного действия при заболеваниях кожи с воспалительным компонентом патогенеза. Автор демонстрирует это в эксперименте в гистопатологических исследованиях, в оценке состояния ПОЛ и АОС пораженной кожи и крови. Показан наибольший вклад в ослабление оксидативного стресса в пораженной коже повышения активности каталазы.

Клиническая часть работы, в которой применяли средства, содержащие омега-3 и 6 ПНЖК и средства антиоксидантного действия, продемонстрировала безопасность и эффективность данных препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний кожи. Дополнены рекомендации по применению лекарственных средств, содержащих ПНЖК и антиоксиданты и уточнен период их применения: от выраженных клинических проявлений до существенного их ослабления. Это представляет интерес в отношении внедрения в практику врачей дерматологов и косметологов.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертация Гребенниковой Светланы Викторовны написана и оформлена традиционно и содержит введение, главы – обзор литературы, материалы и методы исследований, 5 глав собственных исследований, заключения, 5

выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 296 источников, из которых 158 работ отечественных авторов и 138 – зарубежных.

Во введении рассмотрены вопросы актуальности темы исследования, степень разработанности темы исследования, цель работы, ее задачи, научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, выносимые на защиту положения, степень достоверности и апробация результатов.

Глава «Обзор литературы» содержит современные данные отечественных и зарубежных авторов по рассматриваемым в диссертации вопросам. При прочтении главы удастся составить представление о современном состоянии проблемы и об актуальности исследований диссертанта.

В главе «Материал и методы исследований» сообщается о количестве белых крыс, включенных в эксперимент, более подробно о методике получения экспериментальной модели на белых крысах, о группах животных, получавших различное лечение, о методике оценки выраженности кожной воспалительной реакции, а также о количестве и диагнозах дерматологических пациентов, о методике оценки тяжести воспалительных заболеваний кожи и др. Вместе с тем на хорошо известные методики приводятся только литературные ссылки.

Диссертация содержит 5 глав (3-7) оригинальных исследований. В главе 3-й оценено влияние содержащих омега-3 и 6 ПНЖК средств системной и местной терапии на воспалительную реакцию кожи у экспериментальных животных с ДПРК. Наблюдения автора показали более высокую эффективность средств, содержащих ПНЖК (Омегавен, Крем «Витамин Ф 99» жирный), чем противовоспалительного действия Радевит мазь группы сравнения при лечении ДПРК у экспериментальных белых крыс. Комплексное применение Омегавена и Крема «Витамин Ф 99» жирного по противовоспалительному влиянию на очаги ДПРК было более значительным, чем действие лишь только Крема «Витамин Ф 99» жирного.

Глава 4-я содержит сведения о гистопатологических исследованиях кожи белых крыс из очагов с ДПРК. После 11-дневного лечения инъекциями внутрь брюшной полости Омегавена и наружно Кремом «Витамин Ф 99» жирным наблюдалась менее выраженная, чем у леченных Радевит мазью, лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов и макрофагов (преимущественно клеточный ответ) вокруг зон некроза. Отмечено более выраженное противовоспалительное действие при экспериментальном ДПРК лечения инъекциями Омегавена и наружно – Крем «Витамин Ф 99» жирный по сравнению с Радевит мазью.

В главе 5-й оценено влияние различных методов лечения на состояние ПОЛ в крови. Исследовали содержание в крови малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы и каталазы. При экспериментальном ДПРК у белых крыс отмечен оксидативный стресс, то есть декомпенсация ПОЛ, сохранявшийся до существенной клинической стабилизации в очагах выраженной ожоговой травмы. Наиболее эффективным в отношении состояния ПОЛ и АОС оказалось лечение сочетанием Омегавена и Крема «Витамин Ф 99» жирного. Автору удалось установить превосходство средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК, над противовоспалительного действия Радевит мазью.

В главе 6-й освещено состояние ПОЛ и АОС в пораженной коже у крыс с экспериментальным ДПРК при сравнительном местном лечении Кремом «Витамин Ф 99» жирный и Радевит мазью. Показатель малонового диальдегида в опытных группах существенно повышен в сочетании с усиленной активностью каталазы. Выявлено преимущество влияния на систему ПОЛ в пораженной коже наружного средства, содержащего омега-3 и 6 ПНЖК (Крем «Ф 99» жирный) над таковым противовоспалительного действия – Радевит мазь. Полученные данные обосновывают применение в лечении заболеваний кожи с воспалительным компонентом патогенеза средств, содержащих омега-3 и 6 ПНЖК и антиоксиданты.

Глава 7 содержит клинические наблюдения, полученные автором совместно с группой врачей дерматологов. Наблюдали всего 146 пациентов с ДПК, аллергическим контактным дерматитом, атопическим дерматитом, нейродермитом очаговым и диффузным, псориазом, кожными формами мастоцитоза у детей (воспалительные заболевания кожи). При оценке тяжести заболеваний кожи на разных этапах клинического анализа использовали современные оценочные индексы. Местное лечение проводилось средствами, содержащими омега-3 и 6 ПНЖК либо антиоксидантного действия Термальную воду Урьяж. Содержащие омега-3 и 6 ПНЖК местного применения средства (Прурисед крем, Ксемоз универсальный крем эмольтант) либо антиоксидантного действия (как компонент – термальная вода Урьяж) эффективны и безопасны в комплексном лечении воспалительных заболеваний кожи (ДПК, аллергический контактный дерматит, атопический дерматит – легкая и умеренно выраженная формы, нейродермит диффузный и очаговый, псориаз, кожные формы мастоцитоза у детей). Усовершенствованы методики местного лечения – при одних заболеваниях лишь этими средствами (ДПК, атопический дерматит – легкие либо умеренные проявления – Барьедерм крем, Купрум-цинк крем), а при других (аллергический контактный дерматит, нейродермит диффузный и очаговый, псориаз, кожные формы мастоцитоза у детей) – при сочетании с топическими глюкокортикоидами либо Пимекролимусом.

Выводы диссертации являются обоснованными, согласуются с первичными данными исследования, логичны и полностью соответствуют результатам.

Из недостатков можно отметить следующее. Обращает на себя внимание включение в обзор литературы некоторых источников давности 20 и даже более лет. Оправдание этого, по-видимому, в фундаментальности и значимости этих литературных источников. Наблюдаются недостатки стиля изложения – отдельные фразы тяжеловесны, перегружены, недостаточно лаконичны. Вместе с тем недостатки не являются принципиальными.

В ходе изучения диссертационной работы С.В. Гребенниковой возникло несколько вопросов дискуссионного характера:

1. Является ли экспериментальная ожоговая травма адекватной моделью дерматита?
2. Считаете ли Вы, что лабораторные показатели изменения КАТ являются специфическим маркером ожоговой травмы? Какие еще биохимические параметры можно использовать в экспериментальных работах для изучения ранозаживляющего действия вновь исследуемых соединений?

На основании вышеизложенного считаю, что по актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор Гребенникова Светлана Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии
с курсом клинической фармакологии,
заместитель директора по учебной и
воспитательной работе
Пятигорского медико-фармацевтического
института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

А.В. Воронков

06.03.2019 г.

Контактная информация: Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина 11, Тел.: +7 (8793)32-92-66; e-mail: a.v.voronkov@pmedpharm.ru



Пятигорск (и)
Воронков А.В.
Итого: *Итого: 3 подписи и 5*
Начальник отдела кадров
Пятигорского медико-фармацевтического института
филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России