

ОТЗЫВ

официального оппонента Ревазовой Юлии Анатольевны на диссертацию Забродиной Викторией Владимировны «Фармакологическая коррекция генотоксических повреждений и нарушений пре- и постнатального развития у потомства крыс в условиях экспериментального диабета», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы.

Актуальность представленной к защите диссертации определяется одним из главных приоритетов государственной социальной политики в области сохранения и укрепления здоровья населения России и, в первую очередь, детей. Репродуктивные потери, врожденные пороки развития, нарушения поведенческих реакций и пр. являются предметом особого внимания со стороны органов здравоохранения страны. У беременных женщин, страдающих диабетом, риск врожденных патологий ребенка втрое выше, чем среднепопуляционные величины. А частота диабета, как мультифакториального заболевания, в настоящее время достигает угрожающих размеров как в нашей стране (более 10 млн. человек), так и во всем мире.

Хорошо известна сопряженность тератогенных и генотоксических эффектов целого ряда химических соединений, что определяет актуальность поиска новых средств фармакологической профилактики нежелательных эффектов, в том числе, тератогенных.

Диссертационная работа Забродиной Викторией Владимировны «Фармакологическая коррекция генотоксических повреждений и нарушений пре- и постнатального развития у потомства крыс в условиях экспериментального диабета», выполнена в рамках научного направления лаборатории лекарственной токсикологии в соответствии с планом ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Зукосова». Ранее сотрудниками Института была установлена взаимосвязь между повреждениями ДНК в эмбриональных и плацентарных клетках и нарушениями пре- и постнатального развития потомства крыс, выражающихся, в том числе, в поведенческих нарушениях. Совокупность этих данных позволила сформулировать гипотезу о патогенетической роли первичных поражений ДНК, дополняющую существующие представления о патогенетической значимости индуцированных мутаций. Все вышесказанное предопределило логичную постановку основной цели и задач рецензируемой работы - оценить влияние афобазола и бетаина на генотоксические повреждения в плацентарных и эмбриональных клетках и нарушения пре- и постнатального развития у потомства крыс со стрептозотоциновым диабетом.

Общая характеристика работы.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 132 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов экспериментов, их обсуждения, выводов, списка сокращений и литературы. Иллюстрирована 36 таблицами, 18 рисунками и 2 схемами. Библиографический указатель включает 63 отечественных и 121 иностранный источник.

Во введении автор аргументирует актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи исследования, приводит данные о научной новизне, научно-практической значимости и реализации результатов исследования. Естественным представляется получение экспериментальных свидетельств о возможности фармакологической коррекции генотоксических эффектов и связанных с ними нарушений пре- и постнатального развития потомства у животных с индуцированным сахарным диабетом. Подобного рода исследования являются необходимым этапом доклинических исследований при разработке фармакологических средств защиты здоровья детей у матерей, страдающих сахарным диабетом.

Обзор литературы имеет самостоятельную научную и учебно-методическую ценность, свидетельствует о хорошем знании автором современного положения изучаемой проблемы. В целом, данный раздел представляется оптимальным как по объему, так и по глубине затронутых аспектов. Принципиальных замечаний к данному разделу нет.

Материал и методы диссертационной работы. Раздел написан полно, замечаний нет. Более того, автор использовал как традиционные методы, принятые в этой области исследований, так и новый, широко распространяемый в мире метод оценки повреждений ДНК-комет, используемый им в новых экспериментальных условиях.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Предложена модификация экспериментальной модели стрептозотоцинового диабета, пригодная для оценки генотоксических эффектов в плацентарных и эмбриональных клетках, пре- и постнатальных нарушений развития потомства и их коррекции фармакологическими веществами. Создание и модификация патологических моделей в фармакологии и лекарственной токсикологии крайне важный и очень сложный аспект научно-практических исследований.

Автором впервые установлено значимое увеличение поврежденности ДНК в плацентарных и эмбриональных тканях крыс, с индуцированным стрептозотоциновым диабетом. При этом показано, что потомство этих животных характеризуется набором признаков, сходных с таковыми при симптомокомплексе «диабетическая фетопатия»; пастоз-

ность, гиперемия кожных покровов, нарушения становления рефлексов и когнитивных функций у потомства.

Впервые продемонстрирована возможность фармакологической коррекции генотоксических эффектов в эмбриональных и плацентарных клетках крыс с экспериментальным диабетом с помощью афобазола и бетаина, показано снижение морфологических и/или когнитивных нарушений потомства крыс со стрептозотоциновым диабетом, внутриутробное развитие которых протекало на фоне введения афобазола или бетаина. Антигенотоксические свойства бетаина в плацентарных и эмбриональных тканях установлены впервые.

Выявлены достоверные корреляции между уровнями глюкозы и повреждением ДНК в плацентарных и эмбриональных тканях крыс, поврежденностью ДНК в этих тканях и когнитивными нарушениями у потомства.

Впервые установлено, что афобазол в отдельных дозах снижает содержание глюкозы в крови беременных крыс с экспериментальным диабетом, а бетаин в разных дозах оказывает разнонаправленное действие на этот показатель и увеличивает выведение глюкозы с мочой.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертации определяется большим объемом экспериментального материала, аналитическим подходом к выбору методов исследования, грамотной интерпретацией полученных данных, использованием современных статистически методов и компьютерных программ. Проведено корректное обсуждение результатов с привлечением большого количества данных литературы.

Содержание автореферата и опубликованных работ соответствуют материалам диссертации. Результаты исследования опубликованы в 3 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 главе в книге, изданной за рубежом, 5 тезисах докладов в материалах российских и международных конференций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Данное исследование имеет существенное научное и практическое значение для биомедицинского направления в науке, является самостоятельной научной квалификационной работой, содержащей новые решения актуальной задачи по профилактике нарушений пре- и постнатального развития в условиях гипергликемии и создает необходимую основу для разработки способов антимуtagenной профилактики осложнений беременности у больных диабетом.

Вышеизложенное свидетельствует о высокой научно-практической ценности работы.

Вопрос к автору. При проведении клинических испытаний новых лекарственных средств в ряде случаев предлагается использование метода учета хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека для оценки потенциальной цитогенетической активности

изучаемого препарата. Полагаете ли Вы возможным использование метода ДНК-комет и на каких тканях в процессе клинических испытаний для оценки потенциальной способности лекарств к повреждению ДНК?

В целом, диссертационная работа производит очень хорошее впечатление, замечаний по ее содержанию и оформлению нет.

Заключение.

Диссертационная работа Забродиной Викторией Владимировны «Фармакологическая коррекция генотоксических повреждений и нарушений пре- и постнатального развития у потомства крыс в условиях экспериментального диабета», является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи поиска средств коррекции пре- и постнатальных нарушений у потомства крыс в условиях стрептозотоцинового диабета, имеющей значение для развития фармакологии и клинической фармакологии.

Диссертационная работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым действующим «Положением о порядке присуждения ученых степеней п. 9» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842) к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Забродина Виктория Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук,
профессор



Ю.А. Ревазова

141014.г.Мытищи
Московской обл.
Ул.Семашко д.2
ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана»
Роспотребнадзора
e-mail - pesticidi@yandex.ru
8-495 586-11-44
25.05. 2016 г.

В. В. Жукова