

«Утверждаю»

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения

Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии
наук», член-корреспондент РАН



Н.В. Чердынцева Н.В. Чердынцева

«26» апреля 2019

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Кузьмина Андрея Николаевича «Нейропротекторные аспекты комбинированного применения эритропоетина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертации. На протяжении многих лет, по причине огромной социальной значимости, острые нарушения мозгового кровообращения являются объектом пристального изучения. Сегодня единственным методом лечения ишемического инсульта является тромболитическая терапия, эффективность которой доказана в плацебоконтролируемых исследованиях. Однако реальная возможность проведения тромболитической терапии доступна лишь в 5-10% процентах случаев, в связи с чем, продолжается разработка альтернативного направления терапии ишемических инсультов – нейропротекции, под которой подразумевается любая стратегия лечения (монотерапия, комбинированное лечение), препятствующая или замедляющая последовательность биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга. Экспериментальные исследования позволили получить неоспоримые доказательства того, что с помощью ранней нейропротекции можно добиться восстановления до 80% объема ишемизированной ткани. Были выявлены различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установлены мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного агента. Тем не менее, многие препараты, показавшие хорошие результаты в экспериментах на животных, не

продемонстрировали убедительную клиническую эффективность. Разработка более 1000 активных веществ была прекращена на той или иной стадии в связи с отсутствием положительных результатов. В связи с этим исследования в области нейропротекции востребованы и в настоящее время, а диссертационная работа А.Н. Кузьмина, посвященная изысканию новых патогенетически обоснованных методов лечения церебрального ишемического инсульта, несомненно, актуальна.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Тема диссертации А.Н. Кузьмина утверждена решением Ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 27.05.2016 г., протокол № 9 от 21.04.2017 г). Результаты диссертационной работы вошли в отчеты комплексной темы НИР «Фундаментальные аспекты медицинских технологий с использованием среднеинтенсивного лазерного излучения» (№ государственной регистрации 115042010019).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа представляет самостоятельное научное исследование, выполненное на большом объеме материала и высоком методологическом уровне. Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки в эксперименте в условиях *in vivo* (200 крыс). Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, определяется адекватным планированием и проведением исследования, четко сформулированной рабочей гипотезой, объемом современных высокоинформативных методов исследования, использованием сертифицированного оборудования и адекватной статистической обработкой материала. Диссертация построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными и клиническими данными. Достоверность работы подтверждается публикацией основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях. В целом научно-методический уровень диссертации оценивается высоко.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В результате диссертационного исследования автором получены данные, имеющие теоретическое и практическое значение. Данные собственных исследований автора несут новизну и представляют интерес для патофизиологов, фармакологов, клинических фармакологов и иных специалистов, интересующихся вопросами ишемии и фармакотерапии ишемии головного мозга.

Научная новизна результатов исследования подтверждена патентом на изобретения. Впервые был разработан способ комбинированного лечения ишемии головного мозга в

эксперименте, основанный на дополнительном к введению эритропоэтина диффузном чрезкожном облучении очага ишемии в области его проекции инфракрасным лазерным излучением. Особенностью нейропротекторного действия эритропоэтина выступает увеличение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови, а лазерного излучения – повышение экспрессии VEGF в очаге повреждения. Впервые показано, что нейропротекторный эффект эритропоэтина и лазерного излучения максимально выражен при комбинированном применении и приводит к восстановлению неврологического и этологического статуса за счет улучшения микроциркуляции, повышения экспрессии VEGF, увеличения количества мелких кровеносных сосудов в очаге повреждения, восстановления количества интактных нейронов и сокращения площади инфаркта, уменьшения количества нейронов с хроматолизом и клеток-теней, снижения количества лейкоцитов, увеличения количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови.

Значимость результатов для науки и практики. Результаты диссертационной работы имеют фундаментальную и прикладную значимость. Новые сведения о роли эндогенного эритропоэтина в регуляции гомеостаза нервной ткани головного мозга, о механизмах нейропротекторного действия эритропоэтина и лазерного излучения при ишемических поражениях, а также метод комплексной оценки неврологического статуса и микроциркуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии могут быть внедрены в образовательные программы подготовки обучающихся медицинских вузов и факультетов, использоваться в работе специализированных научных учреждений медицинского профиля. В целом, проведённое исследование демонстрирует, что комбинированное применение рекомбинантного эритропоэтина и лазерного излучения представляет собой актуальную концепцию терапии ишемических поражений.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа А.Н. Кузьмина изложена на 165 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, изложения результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает в себя 308 источников: 92 отечественных и 216 иностранных. Работа иллюстрирована 8 рисунками, 30 таблицами, содержит 1 схему.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, указана степень научной разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы изложен на 23 страницах. В данной главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Глава содержит сведения об

этиологии и патогенезе ишемии головного мозга, перспективных направлениях терапии церебрального ишемического инсульта. Автором рассмотрены возможности применения плейотропных эффектов эритропоэтина в современной нейропротекторной терапии, а также использования ЭПО и лазерного излучения для коррекции неврологического статуса.

В ходе обзора литературных источников автор доказывает необходимость изыскания дополнительных методов коррекции ишемии головного мозга.

Во второй главе диссертации представлен дизайн исследования, дана характеристика сформированных групп экспериментальных животных, подробно описана модель патологического процесса, схемы применения лекарственного агента и лазерного излучения. Методы исследования адекватны поставленным цели и задачам, современны и информативны.

Третья глава работы содержит четыре раздела, в которых подробно описано решение поставленных для достижения цели диссертации задач. В разделе 3.1. представлены морфофункциональные изменения при экспериментальной ишемии коры, включая морфологическую верификацию, экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и оценку микроциркуляции в очаге ишемии, неврологический и поведенческий статус крыс, гематологические показатели и концентрация эритропоэтина в крови. Разделы 3.2 и 3.3 посвящены соответственно описанию нейропротекторных эффектов эритропоэтина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга, а в разделе 3.4 представлены результаты комбинированного лечения. Данные хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами, что позволяет убедиться в достоверности полученных автором результатов.

В «Заключении» А.Н. Кузьмин тщательно обсуждает полученные данные, дает глубокий анализ результатам проведенных исследований, показывает высокую эффективность комбинированного применения эритропоэтина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга, показывает его преимущества в сравнении с отдельным применением, доказывает теоретическую и практическую значимость полученных результатов. Автор демонстрирует научную компетентность, эрудицию и способность к теоретическим обобщениям.

Восемь выводов отражают основные результаты диссертационного исследования. В целом, они объективны, соответствуют поставленным задачам, отражают суть и результаты работы, подтверждаются представленными фактическими данными.

На основании анализа диссертации можно сделать вывод о завершенности работы А.Н. Кузьмина. Диссертация выполнена и оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам

диссертации. По материалам, вошедшим в диссертационную работу, опубликовано 22 научные работы, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, получен 1 патент на изобретение.

Принципиальных возражений основная концепция работы, положения, выносимые на защиту, полученные данные не вызывают. Следует отметить, что небольшие погрешности не умаляют достоинств диссертационной работы.

Отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаем необходимым в плане научной дискуссии поставить ряд вопросов перед соискателем:

1. Принимая во внимание уже известные точки приложения воздействия эритропоетина и лазерного излучения, сформулируйте механизмы их нейропротекции, выявленные в Вашем исследовании впервые.
2. Обоснуйте использование выбранной Вами экспериментальной модели ишемии коры головного мозга.
3. В чем заключается преимущество применения низкоинтенсивного лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга по сравнению с другими методами физического воздействия?

Заключение

Диссертационная работа Кузьмина Андрея Николаевича на тему «Нейропротекторные аспекты комбинированного применения эритропоетина и лазерного излучения при экспериментальной ишемии коры головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по вскрытию новых механизмов развития церебральной ишемии и дано патогенетическое обоснование комбинированного применения эритропоетина и лазерного излучения для терапии данной патологии, что имеет важное значение для медицины, а именно для патологической физиологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335 от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», протокол заседания № 2 от 10.04.2019г.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ведущий научный сотрудник
Научно-исследовательского института
фармакологии и регенеративной медицины
имени Е.Д. Гольдберга Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»,
доктор медицинских наук по специальности
14.03.03 – патологическая физиология,
профессор РАН

 Удут Елена Владимировна

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634028, г. Томск, пр. Ленина, д. 3, e-mail: evu8@mail.ru

Подпись Е.В. Удут заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ

 /к.б.н. Хитринская И. Ю. / 26 апреля 2019 г.

