

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заведующей лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова» Вороиной Татьяны Александровны на диссертацию Фоменко Екатерины Владимировны на тему: «Влияние тафцина-ПГП (селанка) на морфофункциональное состояние гепатоцитов при различных видах стресса» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

1. Актуальность избранной темы.

Регуляторные пептиды являются универсальными эндогенными регуляторами практически всех основных физиологических функций организма, участвуют в интеграции нервной, эндокринной и иммунной системы в единый функциональный континуум, и для большинства пептидов характерна способность оказывать влияние на несколько физиологических функций. Способность некоторых пептидов осуществлять влияние на тонкую системную регуляцию реакций организма на стресс делает перспективным разработку на их основе патогенетически обоснованных методов коррекции стрессиндуцированных изменений в различных системах и органах организма, в том числе и в печени.

Существенный интерес в этом плане представляет созданный на основе тафцина препарат селанк, который в настоящее время с успехом используется в клинической практике и обладает широким спектром нейропсихотропных эффектов, в том числе анксиолитическим/ антистрессорным, антидепрессантным, ноотропным, церебропротекторным. Молекулярные механизмы действия селанка позволяют предположить его эффекты в отношении медиаторов, играющих важную роль в развитии стрессиндуцированных реакций в различных органах организма, в том числе и в печени. Однако влияние

селанка на структуру и функции гепатоцитов в условиях стресса до настоящего времени оставалось неизученным.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Фоменко Е.В. которое посвящено изучению влияния селанка на морфофункциональное состояние гепатоцитов при иммобилизационном и эмоционально-болевым стрессе и способствует пониманию механизмов стресс-индуцированных изменений в гепатоцитах является актуальным и имеющим высокую значимость для патологической физиологии, фармакологии и медико-биологической науки.

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

При выполнении диссертационной работы Фоменко Е.В. проведен комплекс экспериментальных исследований с использованием биохимических, морфологических и статистических методов, направленных на оценку процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в гепатоцитах, их протеинсинтетической функции и репаративно-восстановительных процессов при стрессе различной продолжительности и модальности на фоне введения селанка. Диссертантом получен обширный фактический материал, всесторонний анализ которого позволил автору решить поставленные в работе задачи и достичь заявленной цели.

Основные положения, выносимые автором на защиту, четко сформулированы и отражают наиболее значимые теоретические закономерности, выявленные автором. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы основаны на полученных результатах и согласуются с современными научными представлениями в данном направлении. Содержание представленных материалов свидетельствует о полной завершенности данной диссертационной работы. Указанные обстоятельства позволяют считать изложенные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации достаточно обоснованными.

3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность полученных в ходе работы данных достигнута применением общепринятых и адекватных поставленным задачам методов исследования с использованием подопытных, интактных и контрольных групп экспериментальных животных. Результаты проведенных биохимических и морфологических исследований корректно обработаны с помощью современных методов статистического анализа, что позволяет положительно судить о достоверности представленных результатов, сформулированных выводов и положений.

Диссертационная работа имеет высокую степень научной новизны. Впервые проведена комплексная оценка влияния селанка на морфологические и функциональные показатели гепатоцитов при эмоционально-болевым и иммобилизационном стрессе различной продолжительности. Автором впервые определены дозы селанка, обладающие наиболее выраженными адаптогенным и стресс-лимитирующим действием на морфофункциональное состояние гепатоцитов. Впервые с использованием корреляционного анализа изучено влияние селанка на взаимосвязи исследованных показателей состояния гепатоцитов в условиях различных видов стресса. Научную новизну исследования подтверждают два патента РФ на изобретения.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Диссертационное исследование Фоменко Е.В. имеет несомненную значимость для медико-биологической науки, поскольку расширяет существующие представления о роли регуляторных пептидов в организме и механизмах стресс-индуцированного повреждения печени. Результаты диссертационного исследования демонстрируют перспективность использования препаратов на основе регуляторных пептидов в целом и селанка в частности, для разработки патогенетически обоснованных методов коррекции стресс-индуцированных повреждений печени.

Полученные в диссертации данные о гепатотропных эффектах селанка расширяют представления о спектре фармакологических эффектов препарата и их следует учитывать при его использовании в клинической практике.

5. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Фоменко Е.В. написана в традиционном стиле с использованием профессионального языка, оформлена традиционно в соответствии с требованиями, изложена на 192 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы с достаточным количеством источников (274, в том числе 107 отечественных и 167 зарубежных), а также приложение с табличным материалом. Диссертация содержит 12 таблиц и 29 рисунков.

Во введении приведено обоснование актуальности темы, четко сформулированы цель и задачи работы, достаточно информативно изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, ясно изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, состоящий из 3 подглав. В первой части обзора проведен анализ современных концепций развития стрессорной реакции и важность печени в адаптации организма к стрессу. Во втором разделе представлены имеющиеся данные о механизмах деструктивных и адаптивных процессов в печени, развивающихся при стрессорном воздействии, отмечена сложность взаимосвязей между данными реакциями, указаны некоторые противоречивые данные о стресс-индуцированных изменений в печени. В третьей подглаве широко освещены отдельные биологические и фармакологические эффекты селанка.

Во второй главе диссертации достаточно подробно и исчерпывающе отражены материалы и методы исследования, включая характеристики экспериментальных групп животных, пептида, схемы, дозы и способы введения, описаны экспериментальные модели стрессорного воздействия, методики за-

бора биологического материала и определения изучаемых биохимических и морфометрических показателей, описаны использованные методы статистической обработки результатов.

Третья глава состоит из 3-х подглав и описывает результаты собственных исследований. Подглава 3.1 включает данные о влиянии селанка на биохимические и морфологические показатели гепатоцитов крыс при эмоционально-болевым стрессе. Подглава 3.2 содержит информацию о морфофункциональном состоянии гепатоцитов на фоне введения селанка при иммобилизационном стрессе. Показано, что эффекты селанка имеют адаптогенный, стресс-лимитирующий и гепатопротекторный характер.

В заключительной подглаве 3.3 представлены корреляционные взаимоотношения между функциональными и морфологическими характеристиками гепатоцитов после введения селанка. Установлена зависимость характера корреляционных связей от вида стресса, а также изменение числа, силы и направления корреляционных взаимосвязей при введении пептида.

В заключении дается полный анализ особенностей и механизмов выявленных эффектов пептида с использованием широкого диапазона литературных данных.

Выводы диссертационной работы и практические рекомендации логичны и обоснованы полученными результатами.

В приложении представлены 16 таблиц, включающих значения коэффициентов ранговой корреляции между показателями морфофункционального состояния гепатоцитов.

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации.

Основные результаты исследования опубликованы в 13 работах, из них 6 – в изданиях Перечня ВАК, в том числе 4 – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus. Получено 2 патента РФ на изобретение.

В целом диссертационная работа Фоменко Е.В. производит хорошее впечатление. Принципиальных замечаний по работе нет. Среди отдельных недостатков можно отметить некоторые стилистические и смысловые неточности, а также опечатки, которые не снижают ценности диссертации.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы, на которые в порядке дискуссии хотелось бы получить ответ:

1. На основании каких данных автором выбирались дозы селанка для исследования и соответствуют ли они дозам, которые используются в эксперименте при изучении других эффектов селанка и в клинической практике у пациентов?

2. В условиях острого иммобилизационного стресса использование селанка в дозе 1000 мкг/кг сопровождается снижением активности СОД на фоне неизменно повышенных показателей МДА и активности каталазы, что может способствовать развитию оксидативного стресса. Чем можно объяснить данное действие пептида?

Заданные вопросы не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий характер.

6. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Диссертация Фоменко Е.В. «Влияние тафтцина-ПГП (селанка) на морфофункциональное состояние гепатоцитов при различных видах стресса», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, направленной на выявление гепатотропных и стресс-лимитирующих эффектов селанка, что позволяет уменьшить стресс-индуцированные изменения в печени путём использования патогенетически обоснованной терапии. По актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов и объёму проведенных

исследований представленная работа соответствует всем критериям и требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Фоменко Екатерина Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук (шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Татьяна Александровна Воронина

«16_» декабря 2019 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.А. Ворониной «ЗАВЕРЯЮ»
ученый секретарь ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», к.б.н.



Валентина Александровна Крайнева

«_16» __декабря__ 2019 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д.8
Телефон: +7 (499) 151 18 81; e-mail: zakusovpharm@mail.ru