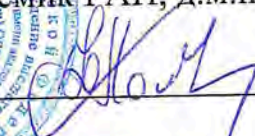


«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор




Ю. С. Полушин

28 апреля 2022 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Шаповал Натальи Сергеевны на тему: «Оценка влияния коэнзима Q10 на эндотелиальные компоненты гематоэнцефалического барьера в эксперименте», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Актуальной задачей экспериментальной нейрофармакологии является разработка высокоэффективных и безопасных препаратов для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. В патогенезе этих заболеваний важную роль играют нарушения нормального функционирования клеток церебрального эндотелия, в том числе, нарушения функций митохондрий. В большом количестве исследований показано, что коэнзим Q₁₀, как неотъемлемый компонент внутренней мембраны митохондрий, принимает участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, в процессе обмена

энергии, в реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий и тем самым играет важную роль в митохондриальном дыхании и антиоксидантной защите клеток организма. Препараты коэнзима Q₁₀ за счет проявления нейропротекторного действия имеют определенную перспективу в лечении и профилактике ряда заболеваний, вызванных митохондриальными нарушениями. Вместе с тем известно, что коэнзим Q₁₀ при энтеральном приеме имеет низкую биодоступность, а внутривенные формы этого вещества в настоящее время не присутствуют на фармацевтическом рынке. Таким образом, исследования лекарственной формы коэнзима Q₁₀ для внутривенного введения представляют большой научный интерес в связи с потребностью решения вопросов быстрой доставки адекватной концентрации вещества в ткани центральной нервной системы.

Указанное выше позволяет заключить, что изучение действия коэнзима Q₁₀ на клетки церебрального эндотелия является важным направлением в нейрофармакологии, открывающим новые перспективы для решения вопроса управления проницаемостью ГЭБ, предотвращения развития нейровоспаления и нейродегенерации. Данные, представленные выше, отражают актуальность и практическую значимость диссертационной работы Шаповал Натальи Сергеевны, посвященной разработке эффективных и безопасных препаратов для лечения заболеваний, обусловленных эндотелиальной и митохондриальной дисфункцией.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе имеются следующие показатели оригинальности полученных фактов, выводов и рекомендаций и их научной новизны:

1. Впервые экспериментально показана вовлеченность коэнзима Q_{10} в процессы регуляции проницаемости ГЭБ. Показано повышение проницаемости ГЭБ при действии CoQ_{10} и $CoQ_{10}H_2$ в концентрации 1 мкМ и снижение проницаемости ГЭБ при действии $CoQ_{10}H_2$ в концентрации 10 мкМ на клетки модели ГЭБ *in vitro*.

2. Впервые показана способность $CoQ_{10}H_2$ снижать количество Rac-1-иммунопозитивных клеток в модели ГЭБ *in vitro*.

3. Впервые исследовано действие $CoQ_{10}H_2$ 1% раствора для внутривенного введения в дозе 30 мг/кг на крысах. При этом показано, что после его однократного введения увеличивается количество иммунопозитивных клеток CD31 в коре и миндалине, увеличивается количество иммунопозитивных клеток Pgp в гиппокампе и снижается в миндалине, увеличивается количество иммунопозитивных клеток CLDN5 в коре и снижается в гиппокампе и миндалине и снижается интенсивность апоптоза в энторинальной коре, гиппокампе и миндалине головного мозга крыс без модели патологических нарушений.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Научная значимость результатов:

1) Расширение знаний о коэнзиме Q_{10} , в частности, о его влиянии на клетки церебральных эндотелиоцитов ГЭБ, включая действие восстановленной формы ($CoQ_{10}H_2$), предназначенной для внутривенного введения;

2) Уточнение механизмов потенциального нейропротективного действия коэнзима Q_{10} на структуры головного мозга.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что полученные новые данные о действии 1% водного раствора солюбилизированной субстанции $CoQ_{10}H_2$ для внутривенного введения на проницаемость и эндотелиальные компоненты ГЭБ помогут планировать

дальнейшую стратегию доклинических и клинических исследований препарата для профилактики и терапии нейровоспаления и нейродегенеративных заболеваний.

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (обзора литературы, материала и методов исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, насчитывающего 144 источников, в том числе 20 отечественных и 124 зарубежных публикаций. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 2 таблицами и 20 рисунками.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы приведены современные представления о клетках эндотелия, особенностях клеток церебрального эндотелия. Подробно рассмотрена роль митохондрий в метаболизме церебральных эндотелиоцитов, роль коэнзима Q10 в метаболизме клетки. В авторском преломлении рассматриваются митохондрии эндотелиоцитов головного мозга как потенциальная мишень нейропротекторного действия экзогенного коэнзима Q10. В то же самое время диссертант отмечает, что вопрос метаболизма и эффектов коэнзима Q10 в эндотелиоцитах во многом остается малоизученным, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

Во второй главе приведены использованные материалы и методы исследования. Следует отметить, что работу отличает набор современных и трудоемких экспериментальных методов. Статистический анализ

полученных данных проводили с использованием программы Prism 7 методами непараметрической статистики.

В третьей главе представлены результаты исследования и их обсуждение: оценка влияния CoQ₁₀ и CoQ₁₀H₂ на проницаемость ГЭБ в условиях *in vitro*; экспрессия белка Rac-1; оценка экспрессии GSK-3 β на трехклеточной модели ГЭБ *in vitro*; оценка экспрессии ZO-1 на трехклеточной модели ГЭБ *in vitro*; редокс-статус CoQ₁₀ в головном мозге крыс после однократного внутривенного введения CoQ₁₀H₂ в дозе 30 мг/кг; иммуногистохимический анализ срезов мозга крыс после однократного внутривенного введения убихинола в дозе 30 мг/кг; апоптоз в ткани головного мозга крыс после однократного внутривенного введения CoQ₁₀H₂ (TUNEL-анализ).

Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками, которые полностью представлены в приложении к диссертации.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам и положениям диссертационной работы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных статей в журналах индексируемых Scopus, RSCI, Web of Science, из перечня ВАК, 2 тезисов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Шаповал Н.С. о действии 1% водного раствора солюбилизированной субстанции CoQ10H₂ для внутривенного введения на проницаемость и эндотелиальные компоненты ГЭБ следует учитывать при дальнейших доклинических и клинических исследованиях препарата для профилактики и терапии нейровоспаления и нейродегенеративных заболеваний.

Материалы диссертации могут быть использованы в образовательном процессе кафедр высших медицинских учебных заведений при обсуждении вопросов терапии и профилактики нейродегенеративных заболеваний.

Замечания к работе

В диссертации и автореферате имеются незначительные стилистические погрешности. По существу представленного материала вопросов и замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Шаповал Натальи Сергеевны на тему: «Оценка влияния коэнзима Q10 на эндотелиальные компоненты гематоэнцефалического барьера в эксперименте», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – характеристики эффектов коэнзима Q10 в эндотелиоцитах ГЭБ, имеющей важное значение для фармакологии и клинической фармакологии.


По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям представленная работа полностью соответствует требованиям

«Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Шаповал Наталья Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол заседания № 29 от 20 апреля 2022 года.


Заведующий кафедрой
фармакологии ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
д.м.н., профессор

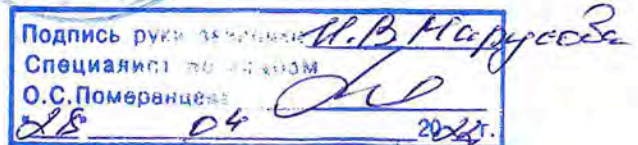
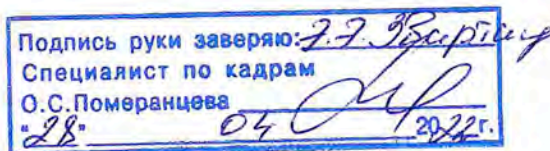



Звартау Эдвин Эдуардович

Доцент кафедры
фармакологии, ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
к.м.н.




Марусов Игорь Васильевич



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>