

## Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России Шимановского Николая Львовича на диссертационную работу Куропаткиной Татьяны Анатольевны «Эффекты солюбилизованного убихинола и селена на развитие монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у крыс. Половые различия», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных.

### Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Куропаткиной Татьяны Анатольевны «Эффекты солюбилизованного убихинола и селена на развитие монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у крыс. Половые различия» посвящена актуальной задаче поиска фармакологических веществ и их комбинаций, оказывающих антиоксидантный и противовоспалительный эффект для терапии легочной гипертензии – заболевания, тяжело поддающегося фармакологической коррекции.

Восстановленная форма CoQ10 – убихинол является ключевым звеном в цепи переноса электронов и реакциях клеточного дыхания, относится к антиоксидантам, эффективно связывающим свободные радикалы, образующиеся в процессе жизнедеятельности митохондрии – главного производителя свободных радикалов внутри клеток, обладает противовоспалительными свойствами.

Селен – жизненно необходимый микроэлемент, входящий в состав ряда ферментов и обладающий высокой нуклеофильностью, с чем связана его исключительная антиоксидантная способность.

Эффективность как убихинола так и селена в качестве комплексной терапии патологий сердца подтверждена рядом научных исследований, однако изучение их комбинации на моделях легочной гипертензии и выявление половых различий, в том числе с использованием новой солюбилизованного убихинола для парентерального применения, ранее не проводилось.

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой мультифакториальное заболевание малого круга кровообращения, сопровождающееся существенным снижением качества жизни и преждевременной гибелью пациентов. Согласно многочисленным исследованиям, окислительный стресс выступает медиатором развития ЛГ и связанных с ней патологических изменений легочного сосудистого русла и ткани правого желудочка сердца (ПЖ). Патология характеризуется выраженной дисфункцией эндотелия,

нарастанием сопротивления в сосудах легких, увеличением давления в легочной артерий и правом желудочке сердца. Фармакотерапия ЛГ основана на снижении интенсивности процессов, ведущих к повышению давления в сосудах малого круга кровообращения, однако существует острая необходимость поиска новых подходов и терапевтических схем, направленных на предупреждение и устранение ведущих этиологических факторов. Таким образом, актуальность научно-квалификационного исследования, выявляющего потенциальные эффекты убихинола в новой лекарственной форме и селена, вводимого перорально, на развитие монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у самцов и самок крыс, не вызывает сомнения.

### **Научная новизна**

Диссертационная работа Куропаткиной Т.А. основана на изучении эффектов внутривенно вводимого 1% препарата солюбилизованного убихинола, селена вводимого внутрижелудочно, на проявление основных симптомов монокроталин-индуцированной легочной гипертензии и выявлении взаимосвязи между ними, а также поиске половых различий в действии изучаемых веществ.

В работе диссертанта впервые показано, что внутривенное введение солюбилизованного убихинола препятствует развитию гипертрофии правого желудочка сердца, снижает массу легких у животных обоих полов, а также сдерживает фиброзные изменения легочной ткани, вызванные инъекцией монокроталина, что рассматривается автором как реализация протективного воздействия исследуемого вещества. Применение убихинола в сочетании с селеном также уменьшает и величину систолического давления в правом желудочке сердца у самцов крыс с ЛГ, при этом у самок комбинация не оказывает эффекта на этот параметр. Автором исследованы исходные различия у самцов и самок в реактивности легочных сосудов в ответ на вазоактивные факторы, которые нивелируются при развитии патологии. Применение убихинола восстанавливает исходную реактивность легочных сосудов. Уменьшение экспрессии одного из маркеров воспаления в ткани правого желудочка сердца – микроРНК-34 у животных с легочной гипертензией на фоне действия убихинола позволяет предположить, что в основе возникновения эндотелиальной дисфункции легочных сосудов лежит воспалительный процесс, а убихинол возвращает функцию к норме.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования**

Куропаткиной Т.А. получены новые результаты об эффектах убихинола в новой лекарственной форме и его комбинации с селеном на основные маркеры легочной

гипертензии, что расширяет представления о механизмах действия препарата, в том числе его протективном влиянии на ткань правого желудочка, сосудистого эндотелия и легкие. Работа имеет теоретическую значимость, так как расширяет понимание противовоспалительного действия убихинола, проявляющего в сохранении нормальной функции эндотелия, как одного из факторов патогенеза легочной гипертензии. Полученные данные о действии препарата 1% солюбилизованного убихинола и его комбинации с селеном могут быть учтены при составлении алгоритма предупреждения ЛГ у мужчин и женщин, а также при фармакотерапевтической коррективке пациентов, уже имеющих ЛГ в анамнезе.

### **Степень обоснованности и достоверности положений, выносимых на защиту**

Достаточный объем логично спланированных исследований, использование современных экспериментальных методик, достаточная выборка, а также подробный анализ полученных данных позволяют утверждать, что положения и выводы диссертационной работы Куропаткиной Т.А. экспериментально обоснованы.

Статистическая обработка данных проведена с помощью адекватных и общепринятых в медико-биологических исследованиях методов математической статистики, в связи с чем достоверность полученных данных и основанных на них выводов не вызывает сомнений.

### **Оценка содержания работы и ее завершенности**

Диссертационная работа Куропаткиной Т.А. написана на 111 страницах машинописного текста, включающих введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы, заключение, список литературы и благодарностей. Список литературы состоит из 215 источников, результаты проиллюстрированы 19 таблицами и 26 рисунками.

Во введении сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и научно-практическая значимость работы, а также представлены основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы дан глубокий анализ опубликованных данных по вопросам, имеющим непосредственное отношение к теме диссертации. Приведены современные данные о роли убихинола и селена в нормальном функционировании сердечно-сосудистой системы.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны методы исследования. Подробно изложен дизайн исследования, логически объяснен выбор длительности экспериментов. Приведены метод неинвазивного измерения артериального давления, прямые методы

давления в правом желудочке сердца, чего не наблюдается при использовании только одного убихинола.

В главе «Обсуждение результатов» подведены общие итоги исследования, проведен глубокий анализ полученных данных и их сопоставление с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации основываются на результатах исследования, обоснованы, аргументированы и согласуются с поставленными целью, задачами и положениями, выносимыми на защиту.

Диссертация содержит 5 выносимых на защиту положений, которые полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы. В диссертации приведено 5 выводов, соответствующих задачам. Выводы обоснованы, подтверждаются полученными результатами. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций автора обеспечивается количественной стороной полученного экспериментального материала и качеством его обработки.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, все 4 в индексируемых базах Web of Science, Scopus, и 6 тезисов в материалах российских и международных конференций.

Критических замечаний по работе нет. Возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. Автор пишет: «препарат соллюбилизированного убихинола, обладающий высокой биодоступностью при внутривенном введении». Желательно пояснить, по каким параметрам отличается соллюбилизированный убихинол от несоллюбилизированного, как можно повысить биодоступность при внутривенном введении и почему автор используют термин «препарат убихинола», если он еще не имеет регистрационного удостоверения.
2. Желательно пояснить, почему нет какого-либо препарата сравнения, который имеет показание: лечение легочной гипертензии, например риоцигуата или илопроста.
3. Желательно пояснить, был ли дефицит селена у испытуемых животных и каково обоснование используемой дозы селена.

### **Заключение**

Диссертационная работа Куропаткиной Татьяны Анатольевны «Эффекты соллюбилизированного убихинола и селена на развитие монокроталин-индуцированной

модели легочной гипертензии у крыс. Половые различия», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных, является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальных задач – изучения эффектов убихинола его комбинации с селеном, а также и поиска механизмов и выявления влияния пола на реализацию наблюдаемых эффектов.

По актуальности темы, научной новизне, методологии и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Куропаткина Т.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных.

Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Шимановский Николай Львович

Подпись Шимановского Н.Л. заверяю:

27.12.2022

Ученый секретарь К.м.н., доцент кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 119021, г. Москва, Большая Пироговская ул., д. 9а, тел. +7 (499) 766-41-57, сайт: [rsmu.ru/index.php](http://rsmu.ru/index.php) e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)