

ОТЗЫВ

официального оппонента Игоря Анатольевича Тараканова на диссертационную работу Татьяны Анатольевны Куропаткиной «Эффекты солубилизованного убихинола и селена на развитие монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у крыс. Половые различия», представленную 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

Многие исследования указывают на ведущую роль окислительного стресса в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе быстро прогрессирующей и плохо излечимой легочной гипертензии. За последние два десятилетия представления об антиоксидантах значительно расширились, выявлено их защитное действие в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, однако до настоящего времени нет четкого понимания целесообразности применения фармакологических и/или диетических антиоксидантов у больных с легочной гипертензией.

Убихинол представляет собой одну из форм CoQ10, отличающуюся наличием двух дополнительных электронов, благодаря чему он эффективнее связывает свободные радикалы на внутренней мембране митохондрий. Убихинол выполняет энергетическую функцию, присутствуя в цепи переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий. В данном исследовании использована солубилизованная форма убихинола, которую можно вводить внутривенно, что позволяет быстро создавать и длительно поддерживать высокие концентрации этого вещества в организме.

В данной работе изучалось влияние сочетания убихинола с селеном. Второй компонент исследуемой комбинации – селен - представляет собой эссенциальный микроэлемент, входящий в состав таких ферментов, как глутатион-пероксидазы, тиоредоксин-редуктазы и прочих селенопротеидов, обладающих выраженной способностью связывать свободные радикалы. Как установлено ранее, недостаток селена в организме связан с высоким риском развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

Патогенез монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии, использованной в настоящем исследовании, сопоставим с механизмами развития легочной артериальной гипертензии у людей, поскольку включает в себя такие проявления как эндотелиальная дисфункция и воспаление, которые могут служить потенциальной мишенью для исследуемых веществ.

Диссертационная работа Татьяны Анатольевны Куропаткиной «Эффекты солюбилизованного убихинола и селена на развитие монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у крыс. Половые различия» обладает достаточной актуальностью и посвящена изучению эффектов и механизмов действия веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, а также выявлению половых различий при развитии монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у крыс.

Научная новизна

В работе Т.А. Куропаткиной впервые показано, что убихинол при внутривенном введении в дозе 30 мг/кг на фоне развития монокроталиновой формы легочной гипертензии проявляет протективные свойства в отношении развития гипертрофии правого желудочка сердца и способствует уменьшению изменений легких у животных обоего пола. В свою очередь, селен, взятый отдельно от убихинола, не оказывает значительного влияния на развитие легочной гипертензии у крыс при внутрижелудочном введении в дозе 10 мкг/кг. Однако комбинация этих веществ приводит к предотвращению возрастания систолического давления в правом желудочке сердца у самцов крыс с легочной гипертензией. Высокие концентрации убихинола, создаваемые при внутривенном введении, способствуют восстановлению реактивности изолированных легочных сосудов у животных с монокроталин-индуцированной легочной гипертензией. У самок уменьшается констрикторная реакция легочных сосудов на серотонин, а у самцов увеличивается степень эндотелий-зависимого расширения этих

сосудов. Автором впервые показано, что убихинол при более тяжелом развитии монокроталин-индуцированной легочной гипертензии у самцов вызывает снижение уровня экспрессии маркера воспаления микроРНК-34а и восстанавливает реактивность эндотелий-зависимого расширения сосудов, что может рассматриваться как возможные механизмы его протективного действия в отношении развития патологии.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Т.А. Куропаткиной получены новые данные об эффектах убихинола в новой лекарственной форме и его комбинации с селеном на маркеры легочной гипертензии, которые расширяют и уточняют сведения о механизмах действия убихинола и его возможном сочетанном влиянии при комбинации с селеном.

Работа обладает существенной научно-практической значимостью, так как доказывает противовоспалительный механизм действия убихинола, который является одной из причин развития легочной гипертензии. Полученные данные могут быть учтены при проведении дальнейших клинических исследований, а также иметь значение при составлении клинических рекомендаций для профилактики возникновения легочной гипертензией и составления алгоритмов лечения у пациентов с уже диагностированной легочной гипертензией.

Степень обоснованности и достоверности положений, выносимых на защиту

Обоснованность результатов и достоверность полученных данных не вызывает сомнения. Диссертационное исследование проведено на высоком методическом уровне с соблюдением всех критериев доказательности. Положения и выводы диссертационной работы Т.А. Куропаткиной экспериментально обоснованы, что доказывает достаточный объем логично спланированных исследований и выборка, использование современных экспериментальных методик, а также подробный анализ полученных данных.

Статистическая обработка полученных данных подробно описана, а выбранные методы соответствуют поставленным задачам. Собранные в ходе диссертационного исследования данные подробно проанализированы и интерпретированы. Сделанные выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов работы и соответствуют поставленным задачам.

Общая характеристика работы и ее завершенности

Диссертационная работа Т.А. Куропаткиной построена в традиционном плане и изложена на 111 страницах машинописного текста, включающих Введение, Обзор литературы, Материалы и методы исследования, Результаты исследования и их Обсуждение, Выводы, Заключение, Список литературы и благодарности. Список литературы содержит 215 источников, 195 из которых на иностранном языке, 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 проведен подробный анализ актуальных публикаций по теме диссертации.

Во второй главе «Материалы и методы» подробно описаны используемые вещества, дизайн исследования, используемые методики. Приведены методы измерения основных гемодинамических параметров как у бодрствующих, так и у наркотизированных животных, метод оценки реактивности изолированных сегментов легочных сосудов, методы исследований *in vitro*, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография, измерение уровней экспрессии микро-РНК и активности глутатион-пероксидазы. Все методы характеризуются адекватной полнотой и высокой информативностью.

Диссертационная работа включает 5 положений, выносимых на защиту, которые полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы, а также приведено 5 выводов, соответствующих поставленным задачам. Все выводы обоснованы и подкреплены полученными в ходе исследования данными. Высокая степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций автора обеспечивается количественной стороной полученного экспериментального материала и качеством его обработки.

Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями и полностью соответствует содержанию диссертации.

Основные результаты исследования опубликованы в 10 печатных работах, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в базах Web of Science и Scopus.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по работе у меня нет. В тексте присутствуют незначительные неточности, которые не снижают общую положительную оценку данного диссертационного исследования. При ознакомлении с работой возникли следующие замечания и вопросы для обсуждения:

1. При иллюстрации выявленных изменений параметров автор в некоторых таблицах приводит количество знаков, превышающее необходимое для оценки уровня значимости различий для $p < 0,05$.
2. Хотелось бы узнать, как автор объясняет отсутствие однозначного ответа на введение растворов ацетилхолина при перфузии изолированных сегментов легочной артерии у самок?

Заключение

Диссертационная работа Татьяны Анатольевны Куропаткиной «Эффекты солюбилизованного 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 включает в себя решение актуальных задач, имеющих
важное значение для развития фармакологии и физиологии: установления
эффективности убихинола, в том числе в комбинации с селеном, на модели
легочной гипертензии, а также выяснения возможного механизма у
животных обоего пола. По актуальности темы, научной новизне,
методологии и научно-практической значимости, публикациям
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, и ее автор Т.А.
Куропаткина заслуживает присуждения ученой степени кандидата
биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая
фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных.

Доктор биологических наук, доцент,
главный научный сотрудник,
и.о. заведующего лабораторией
общей патологии кардио-респираторной системы
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии»



Тараканов Игорь Анатольевич

Подпись Тараканова И.А. заверяю:
к.м.н. ВРИО ученого секретаря
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии»



Кожевникова Елена Николаевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» 125315, г. Москва, Балтийская ул., д. 8, тел. +7-499-151-1756, сайт: <http://niiopp.ru>, e-mail: niiopp@mail.ru