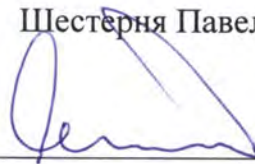




«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
д.м.н., профессор
Шестерня Павел Анатольевич


« 7 » декабря 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Куропаткиной Татьяны Анатольевны «Эффекты солубилизованного 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 выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день являются основной причиной преждевременной смерти во всем мире. В связи с этим изыскание новых лекарственных агентов, углубленное изучение уже известных молекул и их комбинаций способных лечить и/или предотвращать неблагоприятный исход является актуальной задачей современной экспериментальной фармакологии. Одной из таких патологий является легочная гипертензия (ЛГ), в основе патогенеза которой лежит дисфункция эндотелия, вызываемая оксидативным повреждением клеток эндотелиального слоя. ЛГ тяжело

поддается фармакологической коррекции, следовательно, на сегодняшний день поиск новых мишеней лекарственных воздействий является актуальным.

Для борьбы с оксидативными повреждениями существует множество антиоксидантов, эффективно связывающих свободные радикалы, однако не все обладают свойствами проникать непосредственно в митохондрии, которые являются основным продуцентом оксидантов в клетке. Убихинол (восстановленная форма коэнзима Q10, CoQ10) представляет собой незаменимый компонент дыхательной цепи митохондрий, эффективно связывающий свободные радикалы, образующиеся в процессе жизнедеятельности клетки. Однако с возрастом, а также при приеме препаратов из группы статинов его содержание снижается, в связи с чем существует необходимость его восполнения. Препараты убихинола в лекарственных формах для перорального применения имеют очень низкую биодоступность. Изучаемая лекарственная форма содержит солубилизованный убихинол и отвечает всем требованиям для внутривенного применения, что позволяет безопасно и в короткий срок создавать достаточные для получения фармакологического эффекта концентрации препарата в организме. Другим веществом, изученным в работе Куропаткиной Т.А., является эссенциальный микроэлемент – селен, который входит в состав антиоксидантных ферментов первой линии антиперекисной защиты. Дефицит селена тесно связывают с развитием различных заболеваний сердца.

Убихинол и селен, обладающие схожими функциями, вероятно, могут дополнять друг друга при профилактике и лечении патологий сердца. Патогенез выбранной модели, монокроталин-индуцированной легочной гипертензии (МКТ-ЛГ), включает в себя такие звенья как оксидативный стресс и воспаление, которые служат мишенями для действия изучаемых веществ. Несмотря на наличие убедительных данных о благоприятных терапевтических эффектах CoQ10, действие убихинола при внутривенном

введении или его сочетания с селеном на модели легочной гипертензии ранее изучено не было и является весьма перспективным направлением.

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

В работе Куропаткиной Т.А. впервые изучены как индивидуальные, так и сочетанные эффекты комбинации 1% раствора убихинола при внутривенном введении в дозе 30 мг/кг и селена в дозе 10 мкг/кг внутрижелудочно на развитие МКТ-ЛГ различной степени тяжести. При среднетяжелом течении МКТ-ЛГ убихинол оказывает протективное влияние на массу правого желудочка сердца, а также массу легких и их структуру у животных обоих полов.

При более тяжелой степени течения МКТ-ЛГ у самцов протективное влияние убихинола, оказываемое на ткань правого желудочка сердца нивелируется, но эффект предотвращения увеличения массы легких по-прежнему выявляется. Кроме того, препарат убихинола возвращает изменение реактивности изолированных легочных сосудов, различающееся в зависимости от пола, к вазоактивным факторам к исходному, наблюдаемому у здоровых животных, состоянию на фоне ЛГ разной степени тяжести.

На 4х-недельной модели МКТ-ЛГ впервые установлен противовоспалительный эффект убихинола в виде достоверного снижения уровня экспрессии провоспалительного маркера микроРНК-34а в ткани ПЖ.

Установлено, что селен в исследуемой дозе не влияет на основные параметры легочной гипертензии как у самцов, так и у самок, а также, вероятно, усугубляет структурные изменения в легких у самцов, что выражается в увеличении их массы по сравнению с массой легких самок.

Впервые показано, что комбинация убихинола и селена препятствует увеличению систолического давления в правом желудочке сердца по сравнению с другими группами у самцов. При этом сочетание веществ достоверно снижает массу легких только у самцов, нивелируя действие

одного перорально вводимого селена, выраженное в усугублении структурных изменений в легких.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

В работе диссертанта был впервые изучен препарат убихинола, предназначенный для внутривенного применения на модели развития МКТ-ЛГ различной степени тяжести. Выявленный протективный эффект применения препарата убихинола и его комбинации с селеном на животных с МКТ-ЛГ может дополнить клинические рекомендации для лечения больных с легочной гипертензией средней степени тяжести в качестве адьювантный средства терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а также для профилактики развития заболевания у людей с генетической предрасположенностью к хроническими обструктивными заболеваниями легких или временно пребывающих в гипоксических условиях. Теоретическая важность полученных данных состоит в расширении знания о механизмах действия убихинола, проявляющихся в восстановлении функции эндотелия, как одного из факторов патогенеза легочной гипертензии.

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (обзора литературы, материалов и методов исследования, главы с результатами исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, состоящего из 215 источников (20 русскоязычных и 195 зарубежных публикаций). Работа изложена на 111 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 19 таблицами и 26 рисунками.

Во введении отмечены актуальность исследуемой темы, обозначены цели и задачи исследования, описана научная новизна и установлена значимость полученных результатов, выделены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы использованы актуальные литературные данные о роли убихинола и селена в организме человека как в норме, так и при патологиях сердечно-сосудистой системы. Подробно рассмотрена этиология легочной гипертензии, лежащей в основе экспериментальной модели. Автор приводит убедительные аргументы в пользу выбора МКТ-ЛГ. Диссертант отмечает, что эффекты новой солибутилизированной формы убихинола и его комбинации с селеном с учетом половых различий ранее проведено не было, что послужил основанием для проведения настоящей работы.

Раздел с описанием используемых материалов и методик описан в полной мере. Приведено подробное описание всех выполняемых процедур.

Результаты диссертационной работы изложены в 4 подразделах, между которыми прослеживается логическая взаимосвязь. В первом подразделе показаны различия между здоровыми самцами и самками, после чего отмечено, как изменяются основные параметры на фоне действия монокроталина и исследуемых веществ.

В первой паре экспериментов с использованием МКТ изучены эффекты только препарата убихинола и его растворителя. Далее автором был проведен эксперимент на самцах с увеличением длительности наблюдения с 3х до 4х недель. В результате было определено, что оптимальной для реализации эффектов с мультифакториальными механизмами действия является именно 3х-недельная модель, так как именно на ней показано наибольшее число реализуемых эффектов. С учетом этого заключительную пару экспериментов с использованием селена проводят именно на 3х-недельной модели.

В обсуждении автор объясняет полученные результаты с использованием современных научных источников, подтверждающих адекватность полученных экспериментальных данных.

Осмысление полученных результатов логически связано с представленными в диссертационной работе выводами.

А ходе диссертационной работы успешно решены поставленные задачи, которым полностью соответствуют выводы и выносимые на защиту положения. Практические рекомендации являются обоснованными.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертационного исследования адекватно отражает основные результаты и полностью соответствует разделам и положениям диссертационной работы.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 работ, включая 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых базах данных Web of Science, Scopus, и 6 тезисов в материалах российских и международных конгрессов и конференций.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные Куропаткиной Т.А. результаты диссертационного исследования о влиянии 1% солюбилизированного раствора убихинола при внутривенном введении и его комбинации с селеном, вводимом внутрижелудочно на основные параметры развития МКТ-ЛГ в эксперименте на самцах и самках крыс следует учитывать при проведении дальнейших доклинических и клинических исследований в отношении сердечно-сосудистых патологий, сопряженных с оксидативным стрессом и дисфункцией эндотелия.

Материалы диссертационного исследования могут быть учтены с образовательной целью при обсуждении вопросом профилактики и терапии легочной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Замечания к работе

В диссертации и автореферате присутствуют незначительные грамматические и синтаксические ошибки, а также некорректные выражения. Замечания по существу представленного материала отсутствуют.

Заключение

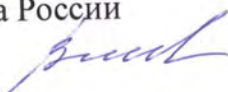
Диссертация Куропаткиной Татьяны Анатольевны «Эффекты солюбилизированного убихинола и селена на развитие монокроталин-индуцированной модели легочной гипертензии у крыс. Половые различия», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – оценки эффектов солюбилизированного убихинола и его комбинации с селеном в условиях экспериментальной легочной гипертензии у крыс с учетом половых различий, имеющей важное значение для фармакологии, клинической фармакологии и физиологии человека и животных.

По 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 ученой степени кандидата наук, а её автор Куропаткина Татьяна Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 1.5.5. Физиология человека и животных.

Отзыв на диссертацию обсужден и утвержден на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО КрасГМУ, протокол № 7 от 5 декабря 2022 г.

Заведующая кафедрой фармакологии
и клинической фармакологии с курсом ПО
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.

В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
к.м.н., доцент.



О.Ф. Веселова

Подпись к.м.н. Веселовой О.Ф. заверяю
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
д.м.н., профессор



Н.Н. Медведева