



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора ШАБАНОВА Петра Дмитриевича
на диссертацию ЛОРЕНЦ Самиры Эльшадовны «Поиск новых пептидных
фармакологических средств для коррекции НПВП-индуцированной
гастропатии (экспериментальное исследование)»,
представленную к публичной защите
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу одних из самых распространенных лекарственных препаратов. Принимаются они симптоматически и часто бесконтрольно с целью устранения болевого синдрома, вызванного воспалением, малым травматизмом или спазмом полого органа. Как правило, цель достигается довольно быстро, но многократные приемы таких средств почти всегда вызывают нежелательные эффекты в форме гастропатии (повреждений слизистой желудка) из-за сопутствующей блокады циклооксигеназы 1-го типа (тканевой). Несмотря на появление относительно специфических ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа (воспалительной), например, нимесулида, все они лишь условно относятся к селективно действующим препаратам, а компонент индукции гастропатических повреждений у большинства данных средств все же сохраняется, особенно при длительном приеме НПВС. Поэтому проблема НПВС-индуцированных гастропатий сохраняется и требует своего решения. Работа С.Э. ЛОРЕНЦ посвящена решению именно этой задачи с помощью пептидов, выделенных из почек свиньи. Фактическим прототипом этих исследований стало внедрение гексапептида даларгина в качестве гастропротекторного средства в конце

1980-х гг. Даларгин разработан в Всесоюзном кардиологическом научном центре (Москва) под руководством академика Е.И. Чазова, позиционирован как репаративное средство, однако широкого распространения в практической медицине не получил. Вместе с тем, данное направление рассматривается как перспективное, и подтверждением этого являются исследования группы пептидов глипролинов (И.В. Толстенков, М.Ю. Флейшман и др.), которые проявляют защитное действие в отношении воспалительно-дегенеративных повреждений разных тканей, включая гастропатии. По своей сути работа С.Э. ЛОРЕНЦ представляет фундаментальный труд, направленный на решение важнейших практических медицинских задач. Она формулирует новый оригинальный подход к лечению подобных состояний, фактически обосновывает новую технологию лечения, разработанную и продуктивно примененную автором на практике.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, где традиционно уделяют много внимания изучению фундаментальных и прикладных аспектов биомедицинской науки, что лишний раз подтверждает востребованность научного изучения данной проблемы.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта была оценка гастропротекторной активности индивидуальных олигопептидов, созданных на основе пептидного комплекса из тканей свиных почек, при НПВС-индуцированной гастропатии. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5), касающиеся главным образом драг-дизайна пептидов, скрининговых исследований их гастропротекторной активности, сравнения с современными противоязвенными средствами (омепразол, ранитидин, мизопростол) и изучения механизма действия. Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных фармакологических, морфологических, биохимических и токсикологических методов исследования. Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и

логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны цели и задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

В процессе исследований диссертантом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. Так, в работе доказано, что пептидный комплекс из тканей свиных почек проявляет выраженное гастропротекторное действие в модели «индометациновой» гастропатии у крыс, которое характеризуется снижением общего количества эрозий и их глубины, уменьшением количества полосовидных эрозий и увеличением толщины слизистой оболочки желудка. По мнению автора, это обосновывает перспективу поиска на основе данного биоматериала новых пептидных гастропротекторов. Гастропротекторное действие пептидного комплекса из тканей свиных почек сопровождается угнетением экспрессии в слизистой оболочке желудка провоспалительного фермента циклооксигеназы-2, ослаблением активности процессов свободнорадикального окисления и снижением биосинтетической активности эпителиоцитов желудка. Данные факторы могут рассматриваться в качестве механизма действия изучаемых пептидов. Скрининговое исследование гастропротекторной активности у 7 индивидуальных олигопептидов показало ее наличие у соединений Leu-Ile-Lys, Leu-Ile-Lys-Ala и Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe. По данным автора, пептид Leu-Ile-Lys обладает наиболее выраженной активностью, которая по эффективности была сопоставима с омепразолом и превосходила ранитидин. Кроме этого, пептид Leu-Ile-Lys проявляет выраженные антиоксидантные свойства при «индометациновой» гастропатии у крыс, сопоставимые с прямым антиоксидантом α -токоферола ацетатом. Другие пептиды Leu-Ile-Lys-Ala и Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe не проявили

антиоксидантной активности. Наконец, пептид Leu-Ile-Lys ослабляет ассоциированные с активностью циклооксигеназы-2 воспалительные процессы в условиях НПВС-индуцированного повреждения слизистой желудка, о чем свидетельствует ослабление его экспрессии. В качестве возможного гастропротекторного механизма автор рассматривает антиоксидантное действие пептида Leu-Ile-Lys.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем экспериментальных данных (исследования выполнены с использованием 280 крыс, у которых моделировали гастропатию, индуцированную НПВС; фармакологический анализ предусматривал использование 7 пептидов и 4 препаратов сравнения), их корректная статистическая обработка, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о гастропротекторном действии пептидного комплекса из тканей свиных почек в модели «индометациновой» гастропатии крыс. По механизму действия этот защитный эффект связан с ослаблением оксидативного повреждения тканей и снижением ассоциированных с активностью циклооксигеназы-2 воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка. На основании полученных данных автор обосновывает перспективу поиска новых пептидных гастропротекторов. В качестве иллюстрации данного положения автор разработал и осуществил драг-дизайн структур 7 новых индивидуальных олигопептидов с потенциальной гастропротекторной активностью. Их изучение позволило выделить соединение-лидер (Leu-Ile-

Lys), активное в изученных моделях. Другие соединения были неактивны или проявляли слабую активность. Гастропротекторное действие соединения лидера (Leu-Ile-Lys) было сопоставимо по эффективности с препаратом сравнения омепразолом и превосходило препарат сравнения ранитидин. Механизмом действия изученного пептида Leu-Ile-Lys автор рассматривает угнетение процессов свободнорадикального окисления и уменьшение экспрессии циклооксигеназы-2 в слизистой оболочке желудка.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области базисной и клинической фармакологии, гастроэнтерологии, внутренней медицины и медицинской науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое значение рецензируемой работы состоит в обосновании возможности использования олигопептидов почек в качестве гастропротективных средств. Практическая значимость работы заключается в том, что по результатам исследования найдено и изучено новое пептидное средство Leu-Ile-Lys, обладающее выраженной гастропротекторной активностью при НПВС-индуцированной гастропатии, в основе которой лежит способность угнетать активность циклооксигеназы-2 и проявлять антиоксидантные свойства. Полученные результаты создают предпосылки для дальнейших доклинических и клинических исследований с целью внедрения в практику гастроэнтерологии нового эффективного лекарственного средства для коррекции НПВС-индуцированной гастропатии.

Представленные в диссертации данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для базисной и клинической фармакологии, гастроэнтерологии и внутренней медицины.

Результаты исследований С.Э. ЛОРЕНЦ могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им.

И.П. Павлова МЗ РФ (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургской государственном медицинском педиатрическом университете, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 147 страницах машинописи, иллюстрирована 23 рисунками и 14 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает введение (С.5-12), обзор литературы (С.13-32), главу материалов и методов исследования (С.33-54), главу результатов исследований с обсуждением полученных результатов (С.55-109), заключение, содержащее итоги выполненной работы и рекомендации и перспективы дальнейших исследований (С.110-119), выводы (С.120), список использованной литературы (С.121-147). Литературный указатель содержит 211 ссылок (51 отечественных и 160 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Статистика

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Использованные статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, включая 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК (2 работы в журналах, входящих в международные базы цитирования), 2 патента РФ на изобретения, 2 работы в сборниках научных публикаций и тезисов. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации

Диссертация содержит 5 выводов. Все выводы обоснованы и логично вытекают из основного содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые замечания и следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Автор рассматривает антиоксидантную активность исследуемых пептидов в качестве одного из механизмов гастропротекторного действия. Вопрос: если условно действие гастропротекторов выразить в процентах, какую долю (процент), по мнению автора, заняло бы антиоксидантное действие пептидов? Ведь у большинства современных противоязвенных (блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, H^+/K^+ -транспортера протонной помпы, М-холиноблокаторов, миотропных спазмолитических средств) и гастропротекторных средств (оксиферрискарбон, де-нол и др.) такого механизма или нет, или он выражен крайне слабо.

2. В выводе №3 автор указывает, что гастропротективная активность пептида Leu-Ile-Lys сопоставима с действием омепразола. Омепразол на 90-100% блокирует H^+/K^+ -АТФ-азу протонной помпы, фактически временно нейтрализуя кислотность в желудке. За счет этого достигается гастропротективный эффект. Касательно пептида Leu-Ile-Lys: теоретически какой механизм может лежать в основе его действия, чтобы быть сопоставимым с действием омепразола? Антиоксидантный эффект – это

эффект, проявляющийся при особых состояниях (воспалении, аллергии, ишемии, облучении, гипероксигенации, введении прооксидантов). В воспалении роль антиоксидантов крайне мало выразительна и малозначима, тогда за счет чего, какого конкретно механизма, нам неизвестного, достигается гастропротективный эффект? Просьба пояснить более подробно.

3. Как автор видит дальнейшую судьбу пептида Leu-Ile-Lys в плане внедрения в практическую медицину? Ведь, например, ни один глипролин не внедрен в практику здравоохранения, хотя очевидны преимущества многих из них, включая несложный синтез, практическое отсутствие токсичности, мягкое заживляющее действие, отсутствие нежелательных явлений.

4. Замечание касается подачи материала. В автореферате на стр. 15-20 представлены несколько таблиц (таблицы 4-6). Но если описывать материалы обычным языком, с указанием цифр, это можно описать на одной странице максимум. Получается подача материала нецелесообразная. Кстати в самом тексте диссертации этого нет, таблицы разделены рисунками, описанием и т.д. Все это понятно, автор стремился показать работу во всей красе, с представлением максимального количества фактического материала, но такая подача, напротив, затрудняет его восприятие, а материал, безусловно, весьма интересный и оригинальный. Встречаются отдельные опечатки. Но это мы констатируем у многих диссертантов и во все времена. В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертация ЛОРЕНЦ Самиры Эльшадовны на тему «Поиск новых пептидных фармакологических средств для коррекции НПВП-индуцированной гастропатии (экспериментальное исследование)», выполненная под научным руководством доктора биологических наук доцента А.Ю. Жарикова и представленная к защите на соискание ученой

степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является завершенной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области экспериментальной и клинической фармакологии, состоящей в обосновании применения новых пептидных средств для лечения гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными средствами, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, гастроэнтерологии и медицинской науки в целом. Работа полностью соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (п.4 «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма»). Научная новизна и практическая значимость результатов исследования позволяют утверждать, что данное исследование соответствует п.9 Положения ВАК Министерства образования РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (редакция от 21.04.2016 г. №335 и от 20.03.2021 г. №426) о порядке присуждения ученых степеней на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, ЛОРЕНЦ Самира Эльшадовна, по своей эрудиции, компетенциям, авторитету, научному и практическому опыту достойна присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки РФ
доктор медицинских наук профессор

Петр Дмитриевич ШАБАНОВ
тел. 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru
Санкт-Петербург, 197376, ул. Акад. Павлова, 12

«24» марта 2021 года



Подпись Шабанова
Удостоверяется
Специалист по кадрам ФГБНУ «ИЭМ»

Брятова К.А.