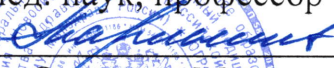


УТВЕРЖДАЮ  
Ректор  
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
д-р мед. наук, профессор

  
Игорь Олегович Маринкин  
« 18 » февраля 2021 г.



18.02.2021 № 140-22/32  
На \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Лоренц Самиры Эльшадовны «Эффективность пептидных фармакологических средств для коррекции гастропатии, индуцированной индометацином», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время в гастроэнтерологической практике достаточно значительным остается процент пациентов с поражениями ЖКТ на фоне приема противовоспалительных препаратов. В группе риска особое место занимает категория пожилых людей, которые часто вынуждены принимать подобные лекарственные препараты в связи с болевым синдромом. Среди всех желудочно-кишечных патологий, развивающихся на фоне приема противовоспалительных препаратов, первое место по распространенности занимают именно гастропатии. По данным множества российских исследований, более 60 % пациентов, длительно принимающих НПВП, сталкиваются с гастропатиями. Во многих случаях употребление препаратов группы НПВП отменить невозможно, поэтому

наилучшим способом борьбы с нежелательными сопутствующими реакциями остается своевременная их профилактика.

С другой стороны, использование распространенных в практике ингибиторов протонного насоса в качестве профилактики НПВП-ассоциированных гастропатий также вызывает ряд вопросов. Хроническое применение препаратов данной группы неизбежно ведет к изменению активности желудочных и кишечных ферментов, что нарушает нормальный процесс пищеварения и препятствует полноценному перевариванию пищи. Следовательно, тема изыскания новых эффективных фармакологических средств для профилактики НПВП-индуцированной гастропатии остается актуальной в сегодняшней ситуации, ведь проблема не является решенной.

Известно, что основным звеном патогенеза НПВП-индуцированной гастропатии является ингибирование фермента ЦОГ-1, конститутивного фермента поддержания гомеостаза и защиты слизистой оболочки желудка. Однако весь комплекс развивающихся в ткани патологических реакций более сложен, и включает в себя процессы свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран, митохондриальную дисфункцию, процессы апоптоза и т.д., что приводит к локальному развитию порочного круга воспаления, и усугубляет течение гастропатии, приводя к развитию гастрита или язвенной болезни. Диссертационное исследование С. Э. Лоренц направлено на установление и изучение гастропротекторной активности новых фармакологических средств олигопептидной структуры. Данные средства, разработанные в ходе исследования материала из свиных почек, в данный момент активно изучаются на предмет различных фармакологических эффектов.

**Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.** В работе Лоренц С.Э. впервые обнаружено гастропротекторное действие на модели индометацин-индуцированной гастропатии нового фармакологического средства – пептидного комплекса, экстрагированного из ткани свиных почек. Впервые изучено влияние средства на окислительный статус

тканей желудка, пораженных высокими дозами индометацина, и в ходе исследования было обнаружено, что данный комплекс обладает антиоксидантным действием.

Впервые проведен скрининг гастропротекторной активности новых молекул олигопептидов, разработанных посредством драг-дизайн на основании аминокислотного состава пептидного комплекса. В ходе проведенного автором скрининга впервые установлено наличие защитного действия в отношении слизистой желудка на фоне индометацин-индуцированной гастропатии для трех олигопептидов, среди которых выявлено соединение-лидер трипептид Leu-Ile-Lys.

Автором впервые изучено влияние данных синтетических олигопептидов на степень оксидативного стресса в ткани желудка, при этом выявлено, что трипептид Leu-Ile-Lys обладает выраженным антиоксидантным действием. Также впервые изучено влияние данного пептида на активность ферментов циклооксигеназы 1 и 2 типа и установлено, что при введении средства активность ЦОГ-2 значительно снижается.

**Обоснованность научных положений и выводов.** Высокую степень достоверности полученных результатов гарантирует достаточный и репрезентативный объем экспериментального исследования, адекватно выбранные современные методы статистической их обработки. В эксперименте участвовали 280 лабораторных животных (крыс), которые разделялись на группы не менее чем по 8 животных согласно задачам исследования. Дизайн исследования составлен последовательно, адекватно поставленным задачам. Для исследования необходимых видов активности автором использованы современные фармакологические, биохимические, морфологические методы. Вся оценка результатов, требующая технического обеспечения, проводилась на высокоточном современном оборудовании, которое подробно описано в тексте диссертационной работы, собранный материал адекватно обработан статистически, благодаря чему полученные данные характеризуются как достоверные.

### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.**

Область диссертационного исследования включает поиск и разработку новых эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения различных заболеваний, для регуляции функционального состояния органов и систем организма. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), а именно пункту 1 – «Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний».

**Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.** Значимость результатов исследования для науки и практической деятельности определяется возможностью расширения представлений о профилактике и терапии патологических состояний желудка. С точки зрения научного интереса, данные об антиоксидантном действии и влиянии на активность провоспалительных ферментов могут стать отправной точкой для изучения дальнейших биохимических механизмов действия олигопептидных средств, и раскрыть большие перспективы для изучения экзогенных пептидных регуляторов как таковых. В эксперименте установлено, что пептидное средство не оказывает влияния на биосинтетический аппарат клетки, то есть гастропротекторное свойство не зависит от повышения регенерации поврежденной ткани. С другой стороны, автором показана важная роль антиоксидантного компонента в защите слизистой оболочке желудка. Данные результаты могут быть использованы для установления более точного механизма противоязвенного действия фармакологических средств. Что касается практической деятельности, автором экспериментально обоснована целесообразность применения средств пептидной природы для коррекции таких состояний, что может быть использовано в медицинской практике как для

дополнения комплексных схем противовоспалительной терапии, так и для целей гастроэнтерологии.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Рекомендации по использованию полученных результатов. Данные исследования могут быть использованы для дальнейшей разработки лекарственного средства пептидной природы, при этом расширить арсенал препаратов, эффективно профилактирующих нежелательные явления со стороны ЖКТ при необходимости использовать противовоспалительную терапию. Теоретическое применение может найти место в программах по фармакологии для медицинских вузов.

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, в том числе 5 научных статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты кандидатских и докторских диссертации, из них 2 статьи – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и Scopus. По результатам исследования автором получены 2 патента на изобретение: № 2687561 от 15.05.2019 и № 2688187 от 21.05.2019. Материалы представлены и обсуждены на научных конференциях и конгрессах.

**Соответствие автореферата содержанию диссертации.** Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

**Общая оценка содержания и оформления диссертации.** Диссертационное исследование Лоренц С.Э. соответствует требованиям и изложена на 154 страницах печатного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных

исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список цитируемой литературы состоит из 239 источников, 177 из которых – иностранные. Диссертация в достаточной степени проиллюстрирована рисунками и таблицами, дополняющими текст.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, поставлена основная цель и задачи, сформулированы научные положения. Научная значимость и новизна исследования убедительно аргументирована.

Обзор литературы написан логично, легко читается. В данной главе подробно описывается роль различных защитных факторов, функционирующих в слизистой оболочке желудка, патогенетические механизмы НПВП-индуцированной гастропатии, а также сформирована картина сегодняшней актуальной фармакологической профилактики этого состояния, обрисованы недостатки методов, широко используемых в медицине, чем вновь аргументирована актуальность поиска нового средства, то есть сути диссертационной работы автора.

Во второй главе автор приводит подробное описание методов, использованных в экспериментальном исследовании. Приводится полная методика моделирования изучаемой патологии у экспериментальных животных. Условия содержания, проведения исследования и вывода из эксперимента соответствуют актуальным требованиям. Подробно охарактеризованы исследуемые средства, а также препараты сравнения, методика аминокислотного состава, а также всех морфологических и биохимических методов определения, которые автор использовал для получения экспериментальных данных.

В третьей главе автор описывает результаты, полученные в ходе экспериментального исследования. Оно проводилось в три этапа: на первом этапе исследовался пептидный комплекс из тканей свиных почек, затем определен аминокислотный состав и на его основе посредством драг-дизайна получены молекулы олигопептидов, и на третьем этапе проводился скрининг гастропротекторной активности полученных пептидных молекул с дальнейшим более подробным исследованием сторон фармакологического действия

соединений-лидеров. Так, автором продемонстрировано гастропротекторное действие пептидного комплекса на фоне индометацин-индуцированной гастропатии, по силе сопоставимая с эффектом препарата сравнения ранитидина (блокатор гистаминовых рецепторов), а также антиоксидантное действие этого комплекса, выражающееся в снижении концентрации продуктов перекисного окисления липидов в ткани и снижением активности антиоксидантных ферментов. Также на этом этапе зафиксировано отсутствие репарационного действия исследуемого средства. В следующей части третьей главы – результатах скрининга гастропротекторной активности индивидуальных молекул олигопептидов – утверждается, что такая активность обнаружена у молекул Leu-Ile-Lys, Leu-Ile-Lys-Ala и Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe, и не обнаружена для остальных молекул. Наиболее эффективным средством признается пептид Leu-Ile-Lys. При анализе антиоксидантной активности у этого пептида также выявлена наибольшая активность. Все исследования проведены в сравнении с общепринятыми препаратами: омепразолом, альфа-токоферолом и др., что делает полученные данные более наглядными.

В четвёртой главе автор обсуждает и трактует полученные результаты, проводя сравнение и анализ своих наблюдений в разрезе современных научных представлений, полученных из анализа отечественной и зарубежной литературы. Обсуждение построено последовательно и логично.

Выводы, сформулированные из полученных результатов, логично вытекают из поставленной цели и результатов. Автор хорошо обосновывает научные положения, которые находят адекватное отражение в выводах по диссертационной работе.

**Вопросы и замечания.** Принципиальных замечаний к диссертации Лоренц С.Э. нет. Работа заслуживает положительной оценки. Наряду с вышесказанным, есть несколько вопросов, которые следует обсудить на защите диссертации:

1. Почему в группах экспериментальных животных было разное

количество крыс? Насколько оправдано оказалось увеличение количества животных в группе пептида Leu-Ile-Lys (моделирование «индометациновой» гастропатии + введение трипептида Leu-Ile-Lys) до 15 особей?

2. Данная экспериментальная работа предполагает создание лекарственных препаратов на основе олигопептидов и пептидного комплекса из тканей свиных почек? Если да, то исследованную дозу объектов исследования следует рассматривать, как одну терапевтическую будущего лекарственного препарата?

3. Почему не провели экспериментов на острую токсичность олигопептида-лидера Leu-Ile-Lys? Это бы сразу определило его дальнейшие перспективы, как лекарственного препарата.

4. Автор пишет, что трипептид Leu-Ile-Lys проявил выраженные антиоксидантные свойства (стр.107, 118), а пептиды Leu-Ile-Lys-Ala и Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe демонстрируют прооксидантную активность (стр. 103, 119). Следует ли считать, что аминокислота аланин в структуре подобных олигопептидов является «нежелательной» и сам факт её присутствия уже несёт некую потенциальную токсичность?

**Заключение.** Диссертация Лоренц Самиры Эльшадовны «Эффективность пептидных фармакологических средств для коррекции гастропатии, индуцированной индометацином» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи современной фармакологии – поиск новых эффективных безопасных средств профилактики НПВП-индуцированной гастропатии.

Диссертационная работа Лоренц С.Э. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9



Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), а её автор Лоренц С.Э. заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины и кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 17 февраля 2021 г. протокол № 1.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России доктор медицинских наук, доцент

Павел Геннадьевич Мадонов

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091  
тел+7(383)2223204  
e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Подпись д-ра мед. наук, доцента Мадонова П.П. заверяю,  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
д-ра мед. наук, профессор



М.Ф. Осипенко