

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.030.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБУ НКЦТ ИМ. С.Н. ГОЛИКОВА ФМБА  
РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 27.04.2021 № \_\_\_\_

О присуждении Лоренц Самире Эльшадовне, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Эффективность пептидных фармакологических средств для коррекции гастропатии, индуцированной индометацином (экспериментальное исследование)» по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология принята к защите 25.02.2021 (протокол заседания № 11) диссертационным советом Д 208.030.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России), 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, Приказ Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки № 2296 - 576 от 10.09.2010.

Соискатель – Лоренц Самира Эльшадовна, 1993 года рождения.

В 2015 году соискатель окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диплом № 102204 0000678 от 22 сентября 2015 г. по специальности 060108 Фармация. Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 26 от 27 ноября 2019 г. Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России).

Лоренц С.Э. работает старшим преподавателем кафедры фармакологии в ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент Жариков Александр Юрьевич, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, проректор по научной работе, заведующий кафедрой фармакологии.

Официальные оппоненты:

**Толстикова Татьяна Генриховна**, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), лаборатория фармакологических исследований, заведующий лабораторией фармакологических исследований,

**Шабанов Пётр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, заведующий отделом дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), г. Новосибирск, в своем положительном отзыве, подписанном Мадоновым Павлом Геннадьевичем, доктором медицинских наук, доцентом, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий кафедрой, указала, что диссертация Лоренц Самиры Эльшадовны 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 и соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), а ее автор Лоренц С.Э. заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. По теме диссертации получены два патента на изобретения. Основные работы по теме:

1. Лоренц, С.Э. Гастропротекторное действие пептидного комплекса из тканей свиных почек при экспериментальной «индометациновой» язве у крыс / С. Э. Лоренц, А. Ю. Жариков, И. П. Бобров [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2017. – Т. 37, № 6. – С. 5-9.

2. Лоренц, С. Э. Влияние пептидного комплекса из тканей свиных почек на показатели свободнорадикального окисления и экспрессию ЦОГ-1,2 при индометацин-индуцированной гастропатии / С. Э. Лоренц, А. Ю. Жариков, И. П. Бобров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 6 (154). – С. 81-85.

3. Lorentz, S.E. Pharmacologically active tripeptide Leu-Ile-Lys in indomethacin-induced gastric ulcer / S. E. Lorentz, A. Yu. Zharikov, I. P. Bobrov [et al.]. // International Journal of Biomedicine. – 2018. –Т.8, № 4. – С. 351-354.

4. Лоренц, С.Э. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на активность свободнорадикального окисления и уровень экспрессии циклооксигеназы-1 и -2 в слизистой оболочке желудка при экспериментальной индометациновой язве крыс / С. Э. Лоренц, О. Н. Мазко, О. Г. Макарова, [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 3. – С. 439-444.

Работы содержат данные об обнаруженном гастропротекторном эффекте пептидного комплекса из ткани свиных почек, его антиоксидантном действии, влиянии на активность ферментов ЦОГ-1,2, о фармакологической активности трипептида Leu-Ile-Lys на экспериментальной модели индометацин-индуцированной гастропатии крыс. Авторский вклад

соискателя состоял в анализе данных научной литературы по рассматриваемой теме, выполнении экспериментальных исследований, статистической обработке и анализе полученных результатов, написании текстов публикаций.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

- **ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России**, ведущей организации.

Отзыв положительный, содержит вопросы:

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 эксперимент 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?

- **Шабанова П.Д.**, официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «ИЭМ». Отзыв положительный, содержит вопросы и замечание:

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<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-транспортера протонной помпы, M-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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 замечание не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

• **Толстиковой Т.Г.**, официального оппонента, доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией фармакологических исследований НИОХ СО РАН. Отзыв положительный, содержит вопросы:

1. Как автор понимает НИВП-гастропатия и НПВП-гастрит, в чем отличие?

2. Пептидный комплекс из тканей свиных почек получали самостоятельно?

3. При получении пептидного комплекса как проводилась его стандартизация? По каким критериям? Поскольку вторая половина состава не была определена, то, что же определяет гастропротекторное действие?

4. Почему в качестве эталонного препарата не был взят даларгин, который по составу более близкий к изучаемому комплексу?

5. Дозы олигопептидных соединений и комплекса являются эффективными (ЭД)?

6. Определяли ли  $LD_{50}$  для пептидного комплекса?

7. Какая рекомендована доза пептидного комплекса для достижения гастропротекторного действия?

• **Абдулкиной Н.Г.**, доктора медицинских наук, заместителя генерального директора по научно-клинической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства». Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.



- **Шаповала А.И.**, доктора биологических наук, директора Российско-американского противоракового центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный университет». Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

- **Кузьмина О.Б.**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

- **Тюренкова И.Н.**, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высокой степенью их профессионализма, публикационной активностью, наличием научных работ, близких по своей направленности к теме диссертационной работы, наличием в ведущей организации авторитетных ученых, имеющих труды по теме защищаемой диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработаны** соединения пептидной природы, перспективные для профилактики НПВП-индуцированных гастропатий;

**предложен** новый подход к профилактике НПВП-индуцированных гастропатий на основе использования средств пептидной природы;

**доказана** гастропротекторная активность пептидного комплекса из ткани свиных почек и индивидуальных олигопептидов Leu-Ile-Lys, Leu-Ile-Lys-Ala, Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe;

**введен** оригинальный метод экспериментальной профилактики лекарственных гастропатий.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**доказано**, что наибольшей гастропротекторной активностью на экспериментальной модели индометацин-индуцированной гастропатии обладает пептид Leu-Ile-Lys, проявляющий наиболее выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие;

**применительно к проблематике диссертации результативно использованы** экспериментальная модель индометацин-индуцированной гастропатии и комплекс существующих базовых методов исследования;

**изложены** аргументы, обосновывающие новый подход к профилактике НПВП-индуцированных гастропатий, продуктивно примененный в условиях фармакологического эксперимента;

**раскрыты** особенности фармакологического действия исследованных пептидных соединений на процессы регенерации слизистой желудка, включающие влияние на процессы свободнорадикального окисления и активность ферментов циклооксигеназ 1 и 2 типа;

**изучена** связь морфологических изменений слизистой желудка с антиоксидантной и противовоспалительной активностью пептидных соединений при их профилактическом введении;

**проведена модернизация** традиционного подхода к фармакологической профилактике НПВС-индуцированных гастропатий.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

**разработана** новая экспериментальная методика профилактики лекарственной гастропатии (Патент № 2688187 и патент № 2687561 Российская Федерация), результаты исследований **внедрены** в учебный процесс на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России при



при подготовке специалистов по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация», «Медико-профилактическое дело»;

**определены** перспективы дальнейшего изучения гастропротекторных средств пептидной природы, с целью разработки эффективных препаратов на их основе;

**создана** молекула-кандидат гастропротекторного соединения пептидной природы (Leu-Ile-Lys) с выраженным антиоксидантным и противовоспалительным действием;

**представлены** экспериментальные доказательства наличия гастропротекторной и антиоксидантной активности новых соединений пептидной природы, их влияния на активность второй изоформы фермента циклооксигеназы в слизистой оболочке желудка.

#### **Оценка достоверности результатов выявила:**

**результаты** исследования получены на сертифицированном оборудовании, на достаточном количестве экспериментальных животных (280 особей крыс линии Вистар), при использовании современных высокоинформативных методов (фармакологических, биохимических, морфологических, статистических);

**теория** построена на современных научных данных о роли биорегуляторных пептидов в функционировании желудочно-кишечного тракта, а также знаниях о патогенетических процессах, происходящих в слизистой оболочке желудка при повреждении нестероидными противовоспалительными средствами;

**идея базируется** на обобщенных научных данных о многокомпонентности механизмов фармакологических эффектов пептидных соединений, в том числе их возможном участии в защите слизистой желудка;

**использовано** сравнение авторских данных с результатами, полученными в исследованиях других авторов ранее;

**установлено** качественное совпадение отдельных результатов исследования с материалами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

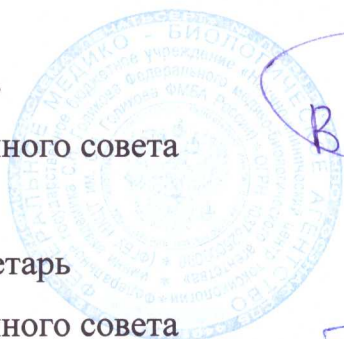
**использованы** современные высокоинформативные методы сбора и обработки исходной информации.

**Личный вклад автора** состоит в анализе данных научной литературы по теме исследования, непосредственном участии в получении и анализе экспериментальных данных, статистической обработке результатов, формировании выводов и рекомендаций, подготовке публикаций по теме исследования.

На заседании 27 апреля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Лоренц Самире Эльшадовне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за «20», против «нет», недействительных бюллетеней «нет».

Председатель  
диссертационного совета



В.А. Баринов

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Л.В. Луковникова

27.04.2021 г.