

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Саватеевой-Любимовой Татьяны Николаевны

на диссертационную работу Приходько Вероники Александровны
«Влияние орнитина и эмпаглифлозина на гепато-нейрональные нарушения
при экспериментальном стеатогепатите»,
представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность

Печёночная энцефалопатия представляет собой нейropsychическое расстройство, возникающее при различных поражениях печени. Симптомы печеночной энцефалопатии встречаются примерно у 30-45% больных с неалкогольным стеатогепатитом и циррозом печени. Данная сопутствующая патология существенно снижает качество жизни больных с поражением печени и является прогностически неблагоприятным признаком в плане выживания больного. По литературным данным 5-ти летняя выживаемость у больных циррозом печени без клинических проявлений энцефалопатии составляет 55-70%, а у больных с клиническими проявлениями - 5-ти летняя выживаемость снижается до 16-22%. Летальность же в течение 1-го года после возникновения печеночной энцефалопатии достигает 50%. При этом возможности фармакологической коррекции указанных расстройств в настоящий момент исследованы недостаточно и их изучение представляет собой чрезвычайно актуальную задачу.

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Вероники Александровны Приходько, посвященная описанию центральных и периферических неврологических нарушений, ассоциированных с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом у мышей, а также

оценке влияния орнитина аспартата и эмпаглифлозина на тяжесть данных нарушений, представляется весьма актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом проведена серия экспериментов на лабораторных мышах C57Bl/6 с использованием общепринятой модели неалкогольного стеатогепатита и получены данные о развивающихся на фоне патологии печени когнитивно-поведенческих расстройствах, нарушениях памяти, ухудшении состояния нервно-мышечной передачи, снижении физической работоспособности.

Проведено изучение влияния орнитина аспартата и эмпаглифлозина на психоневрологические нарушения при неалкогольном стеатогепатите в эксперименте и сделаны выводы о возможности и целесообразности дальнейшей оценки их применения в качестве средств коррекции сопутствующих расстройств у пациентов с хронической патологией печени.

Диссертантом предложен и апробирован на собственных экспериментальных данных новый метод статистической обработки данных, полученных в ходе гистологического исследования, позволяющий количественно оценить различия между несколькими экспериментальными группами.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, характеризуется глубокой проработкой современной научной литературы, использованием современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам, в ее основе лежит всесторонний анализ и системный подход к изучению проблемы.

Корректно проведенный анализ и статистическая обработка полученных в эксперименте данных позволяют считать результаты убедительными, а основные положения работы и сделанные в ее ходе

выводы — полностью обоснованными. Дизайн исследования разработан корректно и рационально. Выводы и практические рекомендации по результатам диссертационного исследования сделаны на основании достаточного объема данных, полученных с использованием современных и валидированных методов и методик.

Достоверность результатов, выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений и подтверждается корректным дизайном исследования, достаточным объемом выборки в каждом конкретном случае, а также рациональным выбором методов статистической обработки данных.

Полученные в ходе исследования результаты сопоставлены с имеющимися в литературе данными, объективно и всесторонне интерпретированы, корректно изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Описанная в диссертационной работе комбинированная модель неалкогольного стеатогепатита у мышей может считаться клинически релевантной, что позволяет обосновать целесообразность ее использования в экспериментальных исследованиях неврологических нарушений при патологиях печени.

Результаты оценки эффективности орнитина аспартата и эмпаглифлозина при неалкогольном стеатогепатите и сопутствующих нарушениях со стороны ЦНС, нервно-мышечной передачи, физической работоспособности составляют фундаментальную базу для дальнейшего изучения их потенциальной нейропротекторной активности.

Предложенный метод статистического анализа гистологических данных может быть внедрен в исследовательскую практику для осуществления рутинной оценки выраженности патологических изменений в тканевом материале, а также проведения сравнений между параллельными опытными группами.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в работе данные и описанная экспериментальная методика моделирования неалкогольного стеатогепатита могут быть применены в исследовательской и лабораторной практике в рамках проведения доклинических исследований лекарственных средств с нейропротекторным действием. Теоретические положения и практические рекомендации могут быть использованы в последующей научной работе, а также при подготовке научно-педагогических кадров по соответствующим специальностям.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности и соответствие работы паспорту специальности. Структура и оформление работы

Диссертационная работа изложена на 184 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы собственных результатов и их обсуждения, заключения и выводов. Работа содержит 2 таблицы и 67 рисунков. Список литературы включает в себя 269 использованных источников, из которых 251 — на английском языке.

Во введении автор дает обоснование актуальности темы работы, определяет цель и задачи исследования, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор посвящен краткому изложению эпидемиологических данных, этиологии и патогенеза заболевания, а также подробному рассмотрению центральных и периферических нарушений, сопровождающих неалкогольную жировую болезнь печени. В литературном обзоре рассмотрены современные взгляды на механизмы действия и эффекты препаратов орнитина и эмпаглифлозина, что позволяет обосновать гипотезу об их эффективности в качестве средств коррекции вышеуказанных осложнений неалкогольной жировой болезни печени.

В главе материалы и методы подробно и детально описаны дизайн экспериментов, использованные в работе лабораторные животные, методы и методики анализа, оборудование, а также методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты и их обсуждение» автор приводит полученные в ходе работы результаты и дает их обсуждение. Раздел написан подробно и структурированно. В начале раздела приведены данные гистоморфологического исследования, позволяющие подтвердить наличие у лабораторных животных целевой патологии — неалкогольной жировой болезни печени на прецирротической стадии. Показано, что экспериментальный неалкогольный стеатогепатит приводит к формированию когнитивного и поведенческого дефицита, мнестических расстройств, нарушению нервно-мышечной передачи и снижению толерантности к физическим нагрузкам. Установлено, что и орнитина аспартат, и эмпаглифлозин обладают не только положительным эффектом в отношении поражения печени, но и значимым влиянием на выявленные неврологические нарушения.

В главе «Заключение» автор подводит итоги работы, формулирует выводы и практические рекомендации, а также оценивает дальнейшие перспективы проведения научных исследований.

Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями ВАК и соответствует паспорту заявленной научной специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология. Работа написана хорошим научным языком, все данные аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке автора.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы и органично следуют из материалов диссертационного исследования и свидетельствуют о достижении цели

работы. Автореферат полностью отражает все основные положения, этапы и результаты диссертационного исследования.

Диссертация В.А. Приходько не вызвала принципиальных замечаний, написана научным литературным языком, в ней встречаются стилистические и технические погрешности, которые не влияют на положительную оценку работы. Однако в процессе ее рецензирования возникли следующие замечания и вопросы, имеющие дискуссионный характер, и не затрагивающие существа работы.

Замечания

На рисунке 50 представлены суммарные балльные оценки выраженности гистоморфологических признаков повреждения *n. ischiadicus* при применении орнитина аспартата и эмпаглифлозина. Однако на диаграмме вместо препаратов ряды обозначены как интактные и контроль.

На рисунках 53 – 59 отсутствуют условные обозначения той или иной кривой.

Вопросы

1. В чем конкретно заключалось модификация модели неалкогольной жировой болезни печени, использованной автором?
2. Каков механизм нейтрализации аммиака в головном мозге с помощью орнитина?

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в формировании дизайна и планировании исследования, формулировке цели и задач работы, определении научной методологии и выборе используемых методов и методик, проведении исследования, анализе и обсуждении результатов. Автором самостоятельно проведен анализ данных современной отечественной и зарубежной научной литературы по изучаемой теме, определена проблематика и разработана концепция диссертационного исследования. Предложенные автором новые подходы к проблеме

фармакотерапии неврологических осложнений патологий печени базируются на современных научных представлениях и достаточно аргументированы.

Материалы диссертационного исследования прошли апробацию на различных научных конференциях и форумах, что также положительно характеризует данную работу.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, 3 из которых — статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 — в журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science, 1 монография, 5 тезисов в сборниках научных трудов по материалам конференций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Вероники Александровны Приходько на тему «Влияние орнитина и эмпаглифлозина на гепато-нейрональные нарушения при экспериментальном стеатогепатите», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи — оценку эффективности гепатопротекторных лекарственных препаратов в качестве средств фармакокоррекции центральных и периферических неврологических нарушений, ассоциированных с НАСГ.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям представленная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Вероника Александровна Приходько заслуживает присуждения ученой

степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. —
Фармакология, клиническая фармакология.

Ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных
средств ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева,
доктор медицинских наук, профессор

18 октября 2023 года



Т.Н. Саватеева-Любимова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Саватеевой-Любимовой
Татьяны Николаевны заверяю:

«18» октября 2023 г.

Ученый секретарь

ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России

к.м.н.:

Т.Г. Лобова



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-
исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ гриппа
им. А.А. Смородинцева» Минздрава России)

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17.

Адрес электронной почты: office@influenza.spb.ru; Тел.: +7 (812) 499-15-00.