

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ **Волчегорского Ильи Анатольевича** 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 избранной темы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) выявляется у 25% российского и мирового взрослого населения, что делает ее основной причиной хронической патологии печени. По оценкам экспертов, НАЖБП и ее более продвинутая стадия — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — в ближайшем будущем могут стать ведущей причиной развития цирроза печени, терминальной печеночной недостаточности, а также формирования показаний к трансплантации печени.

Центральные и периферические неврологические нарушения, сопровождающие НАЖБП/НАСГ, играют немаловажную роль в снижении качества жизни пациентов. По современным оценкам, более половины больных НАЖБП/НАСГ сталкиваются с теми или иными психоневрологическими нарушениями, спектр которых варьирует от когнитивных, аффективных и мнестических расстройств до повышенной утомляемости и астеновегетативного синдрома. Эффективность лекарственных средств, de facto применяемых при НАЖБП для коррекции сопутствующих неврологических расстройств остается малоизученной. В связи с этим оценка эффективности средств с гепатопротекторным действием для коррекции психоневрологических осложнений НАЖБП/НАСГ представляется актуальной задачей. Решение этой задачи требует внедрения в исследовательскую практику экспериментальной фармакологии клинически релевантных моделей, воспроизводящих центральные и

периферические нейрональные нарушения на фоне патологии печени у лабораторных животных.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа В.А. Приходько, посвященная исследованию неврологических нарушений, сопровождающих НАЖБП на стадии стеатогепатита/фиброза печени у лабораторных мышей, а также оценке эффективности лекарственных средств, уменьшающих выраженность упомянутых неврологических расстройств, представляется безусловно актуальной.

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

Диссертантом получены в экспериментах на комбинированной алиментарно-токсической модели НАЖБП данные о динамике развития у мышей C57Bl/6 мнестических и поведенческих нарушений, а также нарушений нейромышечной передачи и снижения толерантности к физическим нагрузкам.

Результаты, полученные при изучении влияния орнитина и эмпаглифлозина на неврологические осложнения экспериментального НАСГ, составляют теоретическую базу для дальнейшей оценки возможности их практического применения у пациентов с патологией печени и сопутствующими нарушениями неврологического статуса.

Впервые предложен порядковый подход к статистической обработке данных гистоморфологических исследований, полученных с использованием ординальных шкал, позволяющих оценить значимость различий между несколькими параллельными экспериментальными группами.

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

Научно-методические подходы, использованные автором при планировании, выполнении и анализе результатов экспериментального исследования, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к работам медико-биологического профиля.

Качественный анализ и разносторонняя статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и полностью обосновывают основные положения работы с вытекающими из них выводами и практическими рекомендациями.

Выводы подтверждены достаточным количеством данных, полученных с помощью современных информативных методов исследования. Достоверность результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается достаточным числом наблюдений, обоснованным выбором корректных методов обработки информации и статистического анализа. Полученные результаты сопоставлены с данными других исследователей, рационально интерпретированы, изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Описанная в работе экспериментальная модель является в высокой степени клинически релевантной и может быть рекомендована к использованию в дальнейших исследованиях для воспроизведения центральных и периферических нейрональных нарушений, ассоциированных с прецирротическими стадиями НАЖБП.

Полученные в экспериментах на модели НАСГ данные о влиянии орнитина и эмпаглифлозина на когнитивно-поведенческие, мнестические функции и состояние нейромышечной передачи обуславливают целесообразность дальнейшего изучения этих препаратов в качестве средств

коррекции неврологических осложнений патологии печени и разработки новых потенциальных показаний для их применения.

Алгоритм полуколичественного (порядкового) анализа данных гистологического исследования может быть использован для оценки выраженности гистологических изменений в исследуемом материале, а также сравнения и определения статистической значимости различий оценок морфологической картины в параллельных экспериментальных группах.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные данные и описанная в диссертационной работе экспериментальная методика могут быть применены в лабораторной практике, доклинических исследований гепатотропных и/или нейропротекторных препаратов. Теоретические положения и выводы могут быть использованы в последующей научной работе и в учебном процессе при подготовке кадров высшей квалификации.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Структура и оформление работы

Диссертационная работа написана в классическом стиле и изложена на 184 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных результатов и их обсуждения, заключения и выводов. Содержит 2 таблицы и 67 рисунков. Список литературы включает в себя 269 источников, из которых 251 зарубежных (англоязычных).

Во введении диссертант дает обоснование актуальности темы, определяет цель и задачи исследования, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также формулирует

положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор преимущественно посвящен описанию современных взглядов на эпидемиологию и патогенез неврологических осложнений НАЖБП, а также обоснованию эффективности орнитина и эмпаглифлозина для их коррекции.

В главе «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлен дизайн исследования, методы с их подробным описанием, а также описание оборудования, на котором выполнялись эксперименты, и статистический аппарат, использованный для обработки первичных данных. Следует отметить, что диссертантом использованы разносторонние и адекватные поставленным задачам методы статистической обработки, не оставляющие сомнений в достоверности установленных фактов.

В третьей главе «Результаты и их обсуждение» приведены результаты исследований и представлено их обсуждение. Полученные автором результаты гистологического исследования позволяют верифицировать патологию печени у экспериментальных животных. Установлено, что экспериментальный НАСГ сопровождается стойкими когнитивно-поведенческой дисфункцией, расстройствами гиппокамп-зависимых видов памяти, нарушениями нейромышечной передачи и снижением физической работоспособности. На модели НАСГ автором показано, что орнитин и эмпаглифлозин оказывают значимое влияние не только на степень гистологического поражения печени, но и на выраженность центральных и периферических нейропатических осложнений НАСГ.

В главе «Заключение» автор подводит итоги исследования, а также оценивает дальнейшие перспективы проведенных научных изысканий по проблеме нейропротекции при хронических заболеваниях печени.

Личный вклад автора

Личный вклад диссертанта в исследовании состоит в непосредственном участии в планировании научной работы, формулировке цели, задач

исследования, определение методологии, общей концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулирована рабочая гипотеза и разработан дизайн исследования. В целом, предложенные диссертантом новые подходы к фармакотерапии неврологических осложнений НАСГ аргументированы и базируются на современных научных представлениях. Несомненным достоинством представленной научной работы является то, что материал диссертации представлялся на различных научных форумах и конференциях.

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.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями ВАК и соответствует паспорту заявленной научной специальности. Работа написана хорошим литературным языком, все имеющиеся в ней сведения убедительно аргументированы, что свидетельствует о хорошей научной подготовке автора.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, в достаточной мере соответствуют цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы и органично вытекают из материалов диссертационного исследования и свидетельствуют о достижении цели работы. Автореферат полностью отражает все основные положения, этапы и результаты диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, высоко оценивая актуальность избранной диссертантом темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также методический уровень диссертационного исследования, хотелось бы остановиться на отдельных малозначительных недостатках, которые не препятствуют общей положительной оценке работы.

В первую очередь это касается формулировки темы, которая не в полной отражает объем проведенных исследований и не позволяет составить исчерпывающее представление о стратегическом замысле диссертанта на этапе планирования работы. Почему-то формулировка цели выполнена с акцентом на «...физическую работоспособность при экспериментальном стеатогепатите...» и не содержит упоминания когнитивно-поведенческих расстройств, коррекции которых посвящена значительная часть диссертационного исследования. Кроме того, сформулированная цель не содержит упоминания о широко представленном в работе исследовании гепатопротекторного потенциала орнитина и эмпаглифлозина.

Помимо этого, стоит заметить определенный дисбаланс в формах представления полученных данных. Автор явно отдает предпочтение рисункам, число которых существенно превосходит количество таблиц. Это в определенной степени затрудняет анализ фактических данных, приведенных в диссертации.

Список литературных источников, процитированных в диссертации, построен на принципе «ссылки в порядке цитирования». Данный принцип построения списка больше подходит для журнальных статей, но не для диссертаций, поскольку затрудняет анализ цитируемой литературы при ознакомлении с текстами большого объема.

Высказанные замечания носят дискуссионный характер и не умоляют достоинств диссертационной работы В.А. Приходько.

В ходе анализа диссертационной работы возникло несколько вопросов, требующих дополнительного пояснения и уточнения:

1. В чем состоит преимущество, предложенного в работе «полуколичественного» («балльного») подхода к морфометрическому анализу гистологических срезов? Проводилось ли сопоставление этого подхода с общепринятыми методами морфометрического анализа (сетки Автандилова или число анализируемых объектов на мм² среза)?

2. Что означает термин «многофазное анксиотропное действие», который неоднократно встречается в тексте диссертации и автореферата? Как соотносится этот термин с общепринятыми представлениями об анксиолитическом и анксиогенном действиях?

3. На каком основании в работе приводится рассуждение о «преимущественно центральном генезе» снижения физической работоспособности при моделировании НАЖБП в эксперименте?

4. Насколько сопоставим нейропротекторный потенциал орнитина и эмпаглифлозина при экспериментальной НАЖБП? Насколько сопоставим гепатопротекторный потенциал этих лекарственных средств при экспериментальном стеатогепатите?

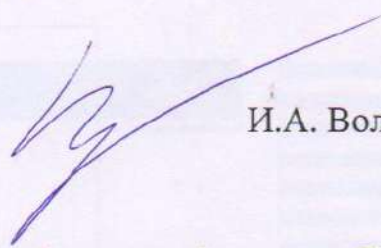
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Приходько Вероники Александровны на тему: «Влияние орнитина и эмпаглифлозина на гепато-нейрональные нарушения при экспериментальном стеатогепатите», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи — оценке эффективности лекарственных препаратов с гепатопротекторным действием в качестве средств коррекции центральных и периферических нейропатических расстройств, ассоциированных с НАСГ, что имеет важное научное и практическое значение для биологии, а именно для фармакологии, клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, а также их исчерпывающему опубликованию представленная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных 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 её автор Приходько Вероника Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. — Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ

2 октября 2023 года



И.А. Волчегорский

Адрес: 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, кафедра фармакологии, тел.: +7 (351) 232-73-71, e-mail: volcheg@yandex.ru

Долгих Д.С.
Начальник управления
кадров
Д.С. Долгих

