

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
**«АМУРСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ»**  
(ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России)  
Пурького ул., 95, г. Благовещенск, 675000  
тел./факс: 8 (4162) 319-009, 319-007  
E-mail: amurgma@list.ru  
12.10.2023 17:17  
№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО Амурская ГМА

Минздрава России,

д-р мед. наук, профессор

Гарьяна Владимировна Заболотских



«12» октября 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Приходько Вероники Александровны на тему: «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 (биологические науки)

#### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Приходько Вероники Александровны посвящена изучению эффективности лекарственных средств орнитина и эмпаглифлозина в коррекции неврологических нарушений, ассоциированных с экспериментальным неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Учитывая статистический рост хронической патологии печени, в частности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в мировом сообществе до 25% и в Российской Федерации до 37% у взрослого населения, поиск лекарственных средств, нивелирующих психоневрологические осложнения

НАЖБП и НАСГ, является актуальной задачей экспериментальной и клинической фармакологии.

Спектр центральных и периферических неврологических нарушений при НАСГ включает аффективные расстройства (тревожное, депрессивное, тревожно-депрессивное), снижение когнитивных функций, повышенную утомляемость, хроническую усталость, нарушения сна, периферические полинейропатии и сенсомоторные нарушения, что указывает на целесообразность оптимизации подходов к фармакотерапии ассоциированных с НАЖБП/НАСГ психоневрологических расстройств. С этих позиций особую значимость приобретает расширение доказательной базы доклинической и клинической эффективности фармакологических агентов L-орнитина L-аспартата (LOLA) и эмпаглифлозина (EMPA), обладающих нейропротекторной и прокогнитивной активностью, подтвержденной фрагментарными исследованиями. Детальное изучение влияния курсового применения L-орнитина L-аспартата и эмпаглифлозина на коррекцию психоневрологических осложнений НАЖБП на прецирротических стадиях безусловно представляет интерес и указывает на актуальность темы диссертационного исследования.

#### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень достоверности и обоснованности положений, выносимых на защиту, представленных в диссертации, обеспечена применением адекватных и современных гистоморфологических, биохимических, поведенческих и электрофизиологических методов и методик, достаточным объемом экспериментальных выборок, а также корректным и обоснованным выбором методов статистической обработки полученных в исследовании данных. Наглядность полученных результатов в виде рисунков, обстоятельное описание и тщательный анализ позволяют квалифицировать результаты

диссертационной работы достоверными, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, вполне обоснованными.

Представленные в диссертационной работе данные опубликованы в ряде статей в отечественных и зарубежных рецензируемых научных изданиях, а также доложены на конференциях, в том числе международного уровня, что указывает на достоверность и оригинальность полученных в ходе работы результатов.

### **Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В рамках диссертационной работы Приходько Вероникой Александровной с помощью гистологических, биохимических, поведенческих и электрофизиологических методов охарактеризованы центральные и периферические неврологические нарушения, возникающие у лабораторных мышей с алиментарно-токсической моделью НАСГ. Впервые показано, что экспериментальный НАСГ у мышей сопровождается развитием когнитивно-поведенческих, мнестических нарушений, изменениями состояния синаптической нервно-мышечной передачи, снижением переносимости физических нагрузок. Впервые подтверждён отсроченный анксиолитический эффект орнитина аспартата и эмпаглифлозина при курсовом введении мышам с НАСГ и их положительное влияние на состояние распознающей и пространственной памяти, восстановление скорости проведения нервного импульса по периферическим нервам. Впервые продемонстрировано увеличение эффективности процессов краткосрочного восстановления после аэробно-анаэробных физических нагрузок при введении орнитина аспартата.

Впервые предложен и апробирован на собственных результатах метод статистической обработки данных гистологического исследования, позволяющий проводить их полуколичественный анализ с целью оценки

степени достоверности межгрупповых различий в эксперименте с параллельными группами.

### **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и состоит из глав: введение, обзор литературы (глава 1, с. 16-44), материалы и методы исследований (глава 2, с. 45-58), результаты собственных исследований и их обсуждение (глава 3, с. 59-147), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список использованных источников. Текст диссертации приведен на 184 страницах, иллюстрирован 67 рисунками и 2 таблицами. Список литературы содержит 269 использованных источников, из них 251 – на иностранном (английском) языке.

**Во введении** автор убедительно обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цель и задачи диссертационной работы, раскрывает научную новизну полученных результатов, практическую значимость работы, приводит положения, выносимые на защиту, указывает на личный вклад в проведенные исследования, определяет степень достоверности результатов работы, описывает апробацию результатов исследования, методологию и методы, использованные в работе. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с современными тенденциями и современной научной методологией.

**В литературном обзоре** рассмотрена эпидемиология, этиология и патогенез НАЖБП, НАСГ, приведены современные взгляды на особенности патогенеза нейрональных нарушений, ассоциированных с данной патологией. Подробно охарактеризованы общепринятые подходы к фармакологической коррекции неврологических нарушений при НАЖБП, молекулярные механизмы нейропротекторного действия орнитина аспартата и эмпаглифлозина, обобщены имеющиеся данные об их эффективности при психоневрологических осложнениях заболеваний печени.

**В разделе «Материалы и методы»** подробно раскрыты методы и методики, использованные в процессе исследования. Описаны современные гистологические, биохимические, поведенческие и электрофизиологические методы, включая батарею когнитивно-поведенческих тестов и электронейромиографическое исследование. Присутствует детальное описание и обоснование выбора методов статистического анализа полученных данных.

**Описание результатов исследования и их обсуждение** выполнено подробно и основательно. Результаты, полученные автором с использованием современных методов и методик, свидетельствуют о решении поставленных задач. Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и заключений диссертанта следует признать высокой: корректная статистическая обработка результатов, четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, достаточный анализ позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а выводы и рекомендации как вполне обоснованные.

**В заключительной части** работы резюмированы результаты исследования и сформулированы выводы. **Выводы** диссертации, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту, адекватны поставленным целям и задачам.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты исследований Вероники Александровны Приходько могут быть использованы в дальнейшем поиске и оценке эффективности средств фармакологической коррекции нейрональных осложнений патологий печени. Описанная в работе экспериментальная модель НАСГ может применяться для воспроизведения ассоциированных психоневрологических нарушений у лабораторных грызунов. Возможно использование предложенного автором метода статистической обработки при проведении гистоморфологических

исследований с применением балльных шкал в экспериментах на животных. Результаты, полученные в ходе оценки эффектов орнитина и эмпаглифлозина, составляют фундаментальную базу для дальнейшего изучения их потенциальной эффективности при неврологических осложнениях хронических патологий печени.

### **Полнота изложения диссертации в опубликованных работах**

Результаты диссертационной работы в полной мере опубликованы в отечественных и зарубежных изданиях. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук согласно перечню Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации (ВАК РФ).

### **Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности**

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ, замечаний по автореферату нет. Содержание диссертации полностью соответствует научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология. Диссертация и автореферат написаны хорошим научным языком, легко читаются.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Какие механизмы могут лежать в основе формирования нарушений ЦНС и нейромышечной передачи при развитии экспериментального стеатогепатита у животных?

2. Каков механизм развития анксиолитического действия орнитина аспартата? Насколько он может быть ассоциирован с его гипоаамониемическим действием?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Приходько Вероники Александровны на тему: «Влияние орнитина и эмпаглифлозина на гепато-нейрональные нарушения при экспериментальном стеатогепатите», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Оковитого Сергея Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение в области фундаментальной медицины и фармакологии.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Приходько Вероника Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация, автореферат и настоящий отзыв обсуждены на открытом заседании кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2 от «12» октября 2023 г.

Отзыв ведущей организации на диссертацию составлен профессором кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Амурская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором  
биологических наук, профессором Симоновой Натальей Владимировной.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
с курсом фармакологии  
ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Войцеховский Валерий Владимирович

Профессор кафедры госпитальной терапии  
с курсом фармакологии  
ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России,  
доктор биологических наук,  
профессор

Симонова Наталья Владимировна

Подписи доктора медицинских наук, профессора В.В. Войцеховского,  
доктора биологических наук, профессора Н.В. Симоновой заверяю

Проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО Амурская ГМА  
Минздрава России,  
доктор биологических наук,  
доцент

Саяпина Ирина Юрьевна

« 12 » октября 2023 г.

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования «Амурская  
государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России)

675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95  
Тел. 8 (4162) 319-009  
e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su  
Сайт: www.amursma.ru

