

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Оковитого Сергея Владимировича на диссертацию Батоцыреновой Екатерины Геннадьевны на тему: «Биохимические механизмы фармакологической коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза» (экспериментальное исследование), представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4 - биохимия и 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Циркадианные ритмы существуют на всех уровнях организации жизни и играют ключевую роль в поддержании метаболического, гормонального гомеостаза. Понимание механизмов, лежащих в основе циркадианных процессов, их взаимосвязь имеет важное значение для профилактики и лечения неврологических болезней, старения, сердечно-сосудистых заболеваний, психических расстройств.

Свет, а точнее уровень освещённости, является одним из самых важных элементов формирования циркадных ритмов. Соответственно, нарушение циркадного освещения может приводить к формированию тяжелых десинхронозов, фармакотерапия которых до настоящего времени является недостаточно разработанной, либо ограниченно эффективной. Это делает диссертационное исследование Батоцыреновой Е.Г., посвященное изучению взаимного регулирования между циркадианными и метаболическими процессами, а также возможностям фармакологического воздействия на него, актуальным с точки зрения современной биологии, фундаментальной медицины и фармакологии.

В проведенном исследовании органично сочетаются разнообразные методические подходы, методики для исследования биологической системы в условиях светового десинхроноза. Так, в работе использованы биохимические, иммунохимические методы, поведенческие методики для оценки показателей функционального состояния животных при нарушении светового режима.

Научная новизна

Новизна диссертационной работы Батоцыреновой Е.Г. не вызывает сомнений. Автором с использованием широкого спектра методов исследования на основании показателей АОС и ПОЛ выявлены редокс-чувствительные точки, которые регулируются циркадными окислительно-восстановительными колебаниями. Установлена вовлеченность показателей АОС и ПОЛ, катехоламинов в формирование отдаленных последствий при нарушении метаболических и энергопродуцирующих процессов в условиях светового десинхроноза.

Показано, что при длительном световом десинхронозе в организме, и в частности, в ткани головного мозга, происходят изменения, напоминающие таковые при гипоксии. Это сопровождается не только результирующим нарушением редокс-потенциала клеток, но и изменением продукции некоторых нейротрофических факторов.

Для новых фармакологических препаратов - сукциноильного производного мелатонина (3-(2-(5-метокси-1H-3-индолил)этилкарбамоил)-пропановой кислоты и пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя показана потенциальная антидесинхронозная активность, базирующаяся на выявленном у них антигипоксическом, антиоксидантном, антиапоптотическом и нейропротекторном эффектах.

Теоретическое и практическое значение исследования

Работа Батоцыреновой Е.Г. является комплексным исследованием, в ходе которого получены новые для изучаемой области знаний результаты. Выполненное на различных методических уровнях, исследование приносит дополнительные знания, касающиеся актуальной проблемы фармакологии - разработке более эффективных лекарственных препаратов в виде моносоединений или их комбинаций для лечения десинхронозов.

Разработанная модель «усиления окислительного давления» в условиях длительного светового десинхроноза может быть использована в исследованиях эффективности различных субстанций для выявления их

антиоксидантного, метаболического, ноотропного действия, а разработанный алгоритм экспериментальной терапии, может быть положен в основу дальнейших разработок новых схем терапии световых десинхронозов.

Материалы работы также могут быть включены в курсы лекций по патологической физиологии, биохимии, фармакологии.

Обоснованность основных научных положений и выводов в диссертации

Научно-методические подходы, использованные автором при планировании, выполнении и анализа экспериментальной работы, соответствуют современным требованиям, предъявляемым медико-биологическим наукам, что стало залогом обоснованности выводов, к которым пришел автор.

Достаточный объем выборки и проведенных экспериментальных наблюдений свидетельствуют об объективности и достоверности полученных результатов. Получение достаточного количество образцов для последующего изучения позволило обеспечить статистическую мощь исследования. Результаты обработки данных исследования отражены в рисунках и таблицах, наглядно демонстрирующих степень достоверности и доказательность выводов и основных положений, сформулированных в работе.

Диссертационная работа соответствует паспортам специальности 1.5.4 – Биохимия (п.11 «Биохимические/метаболические/энергетические процессы в тканях и органах организма в норме и при патологиях. Метабономика» и п.25 «Экологическая биохимия, механизмы адаптации к окружающей среде»), и 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология (п.3 «Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*»).

Структура и оформление диссертационной работы

Диссертация Батоцыреновой Е.Г. изложена на 348 страницах машинописного текста. Построена по общепринятому плану и включает в себя разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», 3 главы собственных исследований с обсуждением полученных результатов, «Заключение», «Выводы», «Научно-практические рекомендации», «Список литературы». Список цитируемой литературы состоит из 563 источников. Экспериментальные результаты отражены в 174 таблицах. Следует отметить, что работа написана 12-м, а не 14-м кеглем.

Введение содержит все необходимые разделы: актуальность исследования, степень разработанности темы исследования, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследований, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, сведения о публикациях по теме диссертации, личный вклад автора, источники финансирования работы.

В обзоре литературы достаточно полно представлена структура циркадианной системы. Рассмотрены различные варианты осцилляторов. Описаны имеющиеся научные данные о взаимодействии метаболизма и циркадианных ритмов. Выделено в отдельный подраздел вопрос о возможностях моделирования светового десинхроноза. Вторая часть обзора посвящена вопросам фармакологической коррекции светового десинхроноза. Первыми рассматриваются хронобиотики прямого действия, такие как мелатонин и его производные, препараты эпифиза, орексины, низкомолекулярные модуляторы циркадианной системы. Далее рассматриваются хронобиотики непрямого действия, описываются фармакологические возможности регуляторных пептидов, препараты на основе эпифизарных и гипоталамо-гипофизарных нейропептидов.

В главе «Материалы и методы» подробно освещает методические особенности моделирования «усиления окислительного давления», методики

по изучению особенностей состава пептидного комплекса гипофиза Северного оленя. Подробно описаны методики по изучению антиоксидантной системы, нейротрофических факторов, поведенческих и когнитивных тестов. Описаны выбранные фармакологические субстанции. К сожалению, автором не упомянуты основные регламентирующие документы по работе с животными и данные биоэтической экспертизы исследования.

Глава 3 «Моделирование светового десинхроноза» по сути является частью предыдущей главы. Вынесенной отдельно и посвящена созданию модели светового десинхроноза, которая используется в данном исследовании, и методу статистической обработки результатов, используемых в хронобиологических исследованиях – косинор-анализу.

В главе «Комплексное изучение изменений биохимических и поведенческих показателей в условиях светового десинхроноза» приводятся экспериментальные результаты по исследованию параметров АОС и ПОЛ, полученных в эритроцитах и в тканях головного мозга при световом десинхронозе и при «усилении окислительного давления». Описаны результаты, полученные при исследовании плазмы крови на содержание катехоламинов, гипоксия-индуцибельного белка, нейронспецифических белков. Результаты сочетаются с обсуждением, которое написано после каждой группы описанных параметров (АОС в эритроцитах, АОС в тканях головного мозга, показатели энергетического обмена, концентрация катехоламинов, нейротрофических маркеров, исследование поведенческой активности крыс, когнитивных навыков). В конце каждого подраздела сделаны выводы, которые логично подводят к обсуждению показателей в определенной последовательности. Текст иллюстрирован огромным числом таблиц, часть из которых, посвященных статистической обработке результатов, вполне можно было бы вынести в приложение.

На основании выводов, сделанных в главе 4, в главе «Изучение механизмов специфической активности новых фармакологических средств коррекции светового десинхроноза», автор диссертации описывает

исследованные показатели при воздействии выбранных фармакологических субстанций. После каждого подраздела также присутствует обсуждение полученных результатов.

В разделе «Заключение» автором обобщаются полученные результаты и подводится итог экспериментального исследования.

Работа написана хорошим научным языком, все сведения 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.

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и 8 статей – в журналах, индексируемых в Scopus и WoS. По материалам исследования получено 2 патента на изобретение РФ. Результаты диссертации докладывались на 1 международной и на 14 Российских научных конференциях, в том числе с международным участием.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя в исследовании состоит в непосредственном участии планирования научной работы, формулировки цели, задач исследования, определение методологии, общей концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработана концепция и дизайн исследования. Предложенные автором новые подходы аргументированы и базируются на современных научных представлениях.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями ВАК и соответствует паспорту заявленной научной специальности. Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет, за исключением нескольких мелких, отмеченных выше.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. На сегодняшний день существует большой недостаток данных, полученных в ходе РКИ, о безопасности мелатонина при долгосрочной или непрерывной терапии препаратом в течение достаточно длительного времени. Какие группы потенциального риска по применению этого препарата можно выделить и каких побочных эффектов следует ожидать?

2. Чем обусловлен выбор интраназального пути введения препаратов? Как соотносятся дозы, использованные в исследовании с теми, которые применяются или могут применяться в реальной клинической практике?

3. Автором постулировано развитие гипоксия-подобных изменений при формировании светового десинхроноза. Почему в качестве препарата сравнения не был использован один из антигипоксантов, облегчающих протекание десинхроноза (напр. этилметилгидроксипиридина сукцинат)?

4. Учитывая многоуровневость архитектуры циркадианной системы, какие основные «узлы» необходимо в первую очередь фармакологически поддержать при нарушении светового режима и почему?

Заключение

Диссертация Батоцыреновой Е.Г. на тему: «Биохимические механизмы фармакологической коррекции функционального состояния организма в условиях светового десинхроноза (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 1.5.4 – Биохимия и 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной научно-квалификационной работой, в

которой, на основании проведенных автором исследований, решена актуальная научная проблема взаимосвязи светового фактора и периферического окислительно-восстановительного гомеостаза, имеющая существенное значение для биохимии, и предложено новое направление в решении задач, связанных с фармакологической поддержкой функционального состояния организма при нарушениях светового режима, имеющая большое значение для фармакологии.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных, научной и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п.9 Положения ВАК Минобрнауки Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Батоцыренова Екатерина Геннадьевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – Биохимия и 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

доктор медицинских наук, профессор

«28» августа 2024 г.

С.В. Оковитый

197022, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров,
ул. Профессора Попова, д. 14 литера А., ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России, тел.: 8
(812) 499-39-00, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Подпись руки

Оковитого С.

удостоверяю

28.08.2024

Начальник отдела документации

Павлюк

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

