

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ "НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова",
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
А. Д. Дурнев



2017 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В. В. Закусова» о научно-практической значимости
диссертационной работы Пфаргер Юлии Андреевны на тему
«Механизмы гиполлипидемического действия сесквитерпенового лактона
ахиллина» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальностям:**

**14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология,
14.03.03 – патологическая физиология**

Актуальность темы исследования

В настоящее время профилактике и лечению нарушений обмена липидов уделяется пристальное внимание в различных областях медицины, что обусловлено чрезвычайной распространенностью заболеваний вызванных дислипидемией.

Важная роль в патогенезе дислипидемии и ассоциированных с ней метаболических заболеваниях принадлежит «атерогенной триаде» (гипертриацилглицеролемиа, низкий уровень холестерина в липопротеинах высокой плотности и высокий уровень холестерина в липопротеинах низкой плотности) и окислительному стрессу. В последние годы появляются данные о том, что гиперпродукция активных форм кислорода при окислительном стрессе вызывает истощение антиоксидантных систем организма и усугубляет тяжесть течения патологического процесса..

Несмотря на то, что гиполлипидемических препараты широко представлены на фармацевтическом рынке проблема эффективного лечения

дислипидемии остается до конца не решенной, в силу чего существует необходимость поиска и разработки новых лекарственных средств, нацеленных на разные патогенетические звенья нарушения обмена липидов. Перспективным источником лекарственных средств с гиполипидемическим действием являются вещества с терпеноидной структурой.

Из группы этих веществ активно изучаются сесквитерпеновые лактоны, которые подобно гиполипидемическим лекарственным средствам группы статинов, содержат в своей структуре лактонное кольцо. Перспективным среди них является сесквитерпеновый лактон гвайанового ряда ахиллин, выделенный учеными АО Международный научно-производственный холдинг “Фитохимия” (г. Караганда, Казахстан) из растительного сырья методом углекислотной экстракции. Однако механизмы его гиполипидемического действия неизвестны.

В связи с этим тема диссертационного исследования Ю. А. Пфаргер является безусловно актуальной, поскольку посвящена изучению механизмов гиполипидемического действия сесквитерпенового лактона ахиллина в экспериментах на клеточной культуре гепатомы линии НТС, а также на моделях острой и хронической гиперлипидемии у крыс.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые дано патогенетическое обоснование основных мишеней гиполипидемического действия сесквитерпенового лактона ахиллина на оригинальной модели гиперлипидемии на клеточной культуре гепатомы линии НТС и на моделях острой и хронической гиперлипидемии у крыс.

Приоритетное значение имеют данные о механизмах гиполипидемического действия ахиллина при экспериментальной гиперлипидемии, связанной с влиянием его на экспрессию мРНК генов липидного обмена в печени. Автору удалось убедительно показать, что повышение экспрессии мРНК генов карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 и 2

(*Cpt1a* и *Cpt2*) снижает уровень ТАГ в печени и сыворотке крови экспериментальных животных. Сделан вывод о том, что повышение экспрессии мРНК гена рецептора к ЛПНП (*Ldlr*) способствует извлечению из циркуляции в крови атерогенных ЛПНП, а увеличение экспрессии мРНК гена 7 α -гидроксилазы (*Cyp7a1*) и ингибирование экспрессии мРНК гена ацилКоА: холестеролацилтрансферазы (АХАТ) (*Soat1*) сопровождается снижением уровня холестерина в печени и сыворотке крови экспериментальных животных.

Безусловную новизну представляют и полученные автором данные о том, что действие ахиллина снижает уровень активных форм кислорода в клеточной культуре гепатомы линии НТС при окислительном стрессе в условиях экспериментальной гиперлипидемии вследствие повышения уровня восстановленного глутатиона в клетках.

Значимость полученных Ю. А. Пфаргер данных очевидна, поскольку они носят фундаментальный характер и выявляют механизмы гиполипидемического действия сесквитерпенового лактона ахиллина, связанные с его влиянием на экспрессию мРНК ключевых генов метаболизма липидов.

В связи с вышесказанным, новизна работы Ю. А. Пфаргер сомнений не вызывает. В пользу научной новизны работы говорят и 8 статей, опубликованных автором в рецензируемых журналах из списка ВАК.

Практическая значимость работы

Важное практическое значение имеет созданная автором оригинальная модель, воспроизводящая основные звенья патогенеза гиперлипидемии на клеточной культуре гепатомы линии НТС, позволяющая изучать гиполипидемические эффекты лекарственных средств в скрининговых исследованиях.

Полученные данные о механизмах гиполипидемического действия ахиллина определяют целесообразность проведения дальнейших

доклинических исследований и обосновывают перспективность разработки гипополидемического средства на основе ахиллина.

Основные результаты диссертационной работы имеют практическое значение и представлены в отчетах по научно-исследовательским работам (договор №216 от 25.10.2012 г. и №77/99 от 19.05.2015 г. между АО Международным научно-производственным холдингом “Фитохимия” (г. Караганда, Казахстан) и ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России).

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность и обоснованность результатов основывается на достаточном для статистического анализа объеме экспериментального материала, продуманном дизайне, использовании современных высокоинформативных молекулярно-биологических методов исследования (культуральных, спектрофотометрических, биохимических, флуориметрических, количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени по технологии TaqMan) и корректной статистической обработке результатов.

Результаты диссертационного исследования достаточно апробированы и выполнены в рамках нескольких научно-исследовательских работ, доложены на научно-практических конференциях различного уровня, опубликованы в профильных журналах, рекомендуемых ВАК (8 статей).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 31 рисунком и 11 таблицами. Библиографический указатель включает 262 источника, из них – 199 зарубежных.

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле. Обзор литературы подробно описывает патогенетическое обоснование основных мишеней и принципов гипополипидемического действия сесквитерпеновых лактонов, содержит заключение, подтверждающее перспективность разработки новых гипополипидемических средств на основе сесквитерпенового лактона ахиллина. В главе Материал и методы исследования представлены характеристики использованных методик. В главе собственных результатов последовательно описываются все проведенные автором исследования. Полученные автором результаты обсуждены с привлечением имеющихся в научной литературе данных.

Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако при рецензировании работы возникли вопросы:

1. Почему в экспериментах *in vitro* и *in vivo* при изучении гипополипидемической активности ахиллина были выбраны разные препараты сравнения?

2. Отличается ли согласно полученным в диссертационной работе результатам или данным литературы механизм гипополипидемического действия ахиллина от механизма действия других известных сесквитерпеновых лактонов?

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Результаты исследования прошли апробацию на научных конференциях и опубликованы в 16 печатных работах, в том числе в 8-ми статьях в журналах, входящих в Перечень рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Рекомендации по использованию полученных результатов

В процессе диссертационной работы создана оригинальная модель, воспроизводящая основные звенья патогенеза гиперлипидемии на клеточной культуре гепатомы линии НТС, которая может быть рекомендована для поиска новых молекул, обладающих гиполипидемическим действием, в скрининговых исследованиях

Полученные научные результаты позволяют установить основные мишени гиполипидемического действия сесквитерпенового лактона ахиллина и могут быть использованы широким кругом специалистов: фармакологами, патофизиологами, терапевтами, кардиологами, эндокринологами, а также для преподавания дисциплин студентам медицинских ВУЗов соответствующих специальностей.

Заключение

Диссертационная работа Пфаргер Юлии Андреевны «Механизмы гиполипидемического действия сесквитерпенового лактона ахиллина», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и 14.03.03 – патологическая физиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой разработана оригинальная модель, воспроизводящая основные звенья патогенеза гиперлипидемии на клеточной культуре гепатомы линии НТС, и впервые дано патогенетическое обоснование основных мишеней действия сесквитерпенового лактона ахиллина, гиполипидемический эффект которого обоснован в экспериментах *in vitro*, а также на моделях острой и хронической гиперлипидемии у крыс, что имеет важное значение для фармакологии, клинической фармакологии, патологической физиологии и медицинской науки в целом.

Диссертация Пфаргер Юлии Андреевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.06 –

фармакология, клиническая фармакология и 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на конференции лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова" (Протокол № 41 от 26 сентября 2017 г.).

Зав. лабораторией фармакологического скрининга

доктор медицинских наук

Сергей Александрович Крыжановский

Подпись доктора медицинских наук С.А.Крыжановского удостоверяю:

Учёный секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова,

кандидат биологических наук

В.А. Крайнева



ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова"

125315 Москва, Балтийская ул. 8

8 499 1511881, zakusovpharm@mail.ru, www.academpharm.ru