

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора биологических наук, профессора  
Толстиковой Татьяны Генриховны на диссертационную работу

**Лоренц Самиры Эльшадовны**

«Эффективность пептидных фармакологических средств  
для коррекции гастропатии, индуцированной индометацином  
(экспериментальное исследование)»

представленную на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук по специальности  
14.03.06– фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) очень активно используются в клинической практике и повседневной жизни для лечения широкого спектра заболеваний. Ежедневно в мире около 30 млн человек употребляют НПВП как обезболивающие, противовоспалительные и антиагрегантные средства. В последнее время отмечается тенденция к увеличению потребления НПВП в 2-3 раза каждые 10 лет. Более 300 млн человек в год принимают НПВП, без рецептурно и без назначения врача. Частое и длительное применение НПВП с анальгетической, противовоспалительной, антипиретической целями нередко сопровождается развитием неблагоприятных явлений. Наиболее известным из них является НПВП-гастропатия, которая объединяет комплекс желудочных проявлений (диспепсия, эрозии, язвы, осложнения), возникающих под воздействием НПВП и имеющих определенную клинικο-эндоскопическую характеристику – повреждение слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, с развитием эрозий и язв.

В связи с этим актуальным остается поиск новых эффективных и безопасных фармакологических средств для профилактики НПВП-индуцированных гастропатий, и особенно – без снижения пищеварительной и эвакуаторной функции желудка.

Диссертационная работа Лоренц С.Э. посвящена актуальной проблеме - поиску и изучению новых фармакологических средств олигопептидной структуры с гастропротекторной активностью при НПВП-индуцированной гастропатии. Объектом изучения данной работы является пептидный комплекс, полученных из тканей свиных почек.

**Научная новизна.** Впервые показано гастропротекторное действие пептидного комплекса из тканей свиных почек на модели «индометациновой» гастропатии крыс, которое сопровождается ослаблением оксидативного повреждения тканей желудка и снижением ЦОГ-2-ассоциированных воспалительных процессов в слизистой оболочке

желудка. Осуществлен драг-дизайн структур 7 новых индивидуальных олигопептидов Leu-Ile-Lys-Ala-Pro, Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly, Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly-Val, Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly-Val-Arg, Leu-Ile-Lys, Leu-Ile-Lys-Ala и Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe с потенциальной гастропротекторной активностью.

Впервые установлено, что только 3 из 7 пептидов Leu-Ile-Lys, Leu-Ile-Lys-Ala и Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe в условиях «индометациновой» гастропатии крыс проявляют гастропротекторное действие. В качестве кандидата был выбран один пептид - Leu-Ile-Lys, эффективность которого сопоставима по силе с препаратом сравнения омепразолом и превосходящий по активности ранитидин. Пептиды длинноцепочечные Leu-Ile-Lys-Ala-Pro, Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly, Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly-Val и Leu-Ile-Lys-Ala-Pro-Phe-Gly-Val-Arg не проявили гастропротекторной активности.

Впервые показано гастропротекторное действие выбранного пептида Leu-Ile-Lys, которое сопровождается уменьшением экспрессии ЦОГ-2 в слизистой оболочке желудка, что указывает на ослабление воспалительных процессов, а в основе одного из механизмов гастропротекторного действия лежит его антиоксидантная активность.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Практическая значимость работы заключается в том, что выбрано и изучено новое пептидное средство Leu-Ile-Lys, обладающее выраженной гастропротекторной активностью при НПВП-индуцированной гастропатии, которое рекомендовано для дальнейших доклинических и клинических исследований в качестве эффективного лекарственного средства для коррекции НПВП-индуцированной гастропатии для внедрения в практику гастроэнтерологии. Теоретическая значимость работы заключается в получении знаний о новом направлении разработки пептидных гастропротекторных препаратов на основе олигопептидов, полученных биотехнологическим методом из животного сырья.

**Степень обоснованности и достоверности результатов.** Высокая степень достоверности результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием современных фармакологических, биохимических, морфологических методов исследования. Статистический анализ результатов проводился для независимых и зависимых выборок с использованием параметрических и непараметрических критериев.

**Цель диссертационной работы** четко сформулирована, поставленные задачи для достижения цели определяют суть работы, полно раскрывают исследуемые проблемы успешно решены.

**Структура и общая характеристика диссертации.** Представленная диссертационная работа выполнена в полном соответствии с требованиями ВАК и оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11. Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения,



обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов и их обсуждения, заключения и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 147 страницах печатного текста и проиллюстрирована 23 рисунками и 14 таблицами. В списке приведено 211 источников, из них 160 - иностранных, 51 - отечественных авторов.

После содержания и введения представлен обзор литературы, посвященный анализу отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Рассмотрена роль простагландинов, оксида азота, пептидных регуляторов в осуществлении защитной функции в слизистой оболочке желудка, а также свободнорадикального окисления, процессов апоптоза в процессе ее повреждения. На основании собранных данных предложен новый вектор разработки эффективных схем фармакологической коррекции НПВП-индуцированной гастропатии. Завершает обзор литературы рассмотрение современных возможностей и перспектив терапии лекарственными средствами, используемые для коррекции НПВП-индуцированных гастропатий.

В главе «Материалы и методы» приводится подробное описание использованных в работе современных фармакологических, биохимических, морфологических методов, позволяющих адекватно решить поставленные задачи.

В главе «Результаты и их обсуждение» отражено подробное описание результатов гастропротекторного действия пептидного комплекса из тканей свиных почек на модели «индометациновой» гастропатии у крыс, проявляющееся в снижении общего количества эрозий и их глубины, уменьшении количества полосовидных эрозий и увеличении толщины слизистой оболочки желудка. Показано, что гастропротекторное действие сопровождается угнетением экспрессии в слизистой оболочке желудка провоспалительного фермента ЦОГ-2, ослаблением активности процесса свободнорадикального окисления и снижением биосинтетической активности эпителиоцитов желудка за счет ослабления воспаления посредством ингибирования оксидативного стресса, но не прямого репарационного действия на ткани желудка.

В результате скрининга был выбран один агент Leu-Ile-Lys из семи пептидов, обладающий гастропротекторной активностью по силе сопоставимой с омепразолом и превосходящей ранитидин с выраженной антиоксидантной активностью сопоставимой с прямым антиоксидантом  $\alpha$ -токоферола ацетатом. Наиболее вероятным механизмом противовоспалительной активности показано антиоксидантное действие пептида Leu-Ile-Lys. Соединение-лидер Leu-Ile-Lys может рассматриваться в качестве перспективного агента для создания на его основе нового эффективного гастропротекторного лекарственного средства.

Полученные результаты представлены убедительно, материал изложен понятно и наглядно. Выводы диссертационного исследования соответствуют цели и задачам.

Содержание автореферата соответствует диссертации и отражает основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов.

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК, из них 2 в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Web of Science и Scopus. Получено 2 патента на изобретение. Основные положения работы доложены в виде устных и стендовых докладов и обсуждены на российских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В качестве дискуссии хотелось получить ответы на следующие вопросы:

1. Как автор понимает НПВП-гастропатия и НПВП-гастрит, в чем отличие?
2. Пептидный комплекс из тканей свиных почек получали самостоятельно?
3. При получении пептидного комплекса как проводилась его стандартизация? По каким критериям? Поскольку вторая половина состава не была определена, то, что же определяет гастропротекторное действие?
4. Почему в качестве эталонного препарата не был взят даларгин, который по составу более близкий к изучаемому комплексу?
5. Дозы олигопептидных соединений и комплекса являются эффективными (ЭД<sub>50</sub>)?
6. Определяли ли ЛД<sub>50</sub> для пептидного комплекса?
7. Какая рекомендована доза пептидного комплекса для достижения гастропротекторного действия?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Лоренц Самиры Эльшадовны «Эффективность пептидных фармакологических средств при коррекции гастропатии, индуцированной индометацином» (экспериментальное исследование) выполненная под руководством доктора биологических наук, доцента Жарикова Александра Юрьевича является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости квалификационная работа соответствует требованиям п.9., предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней, утвержденных постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановления правительства Российской Федерации



от 01.10.2018 года с изм. от 26.05.2020), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент:**

Заведующая лабораторией  
фармакологических исследований,  
доктор биологических наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология),  
профессор (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)

Толстикова Татьяна Генриховна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук  
630090 г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9  
Тел.: (383) 330-07-31  
e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

Подпись зав. лаб. фармакологических исследований,  
профессора, д.б.н. Толстиковой Т.Г. заверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН,

к.х.н.

Бредихин Роман Андреевич

«22» марта 2021 г.

