

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего лабораторией фармакологии поведения Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Суханова Ильи Михайловича на диссертацию Хафизовой Айгуль Зульфаровны «Экспериментальное обоснование применения метформина как потенциального геропротектора», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Последние десятилетия наблюдается общемировая тенденция к старению населения. Так, согласно прогнозам, к 2030 году численность пожилого населения Земли достигнет 994 млн человек, а к 2050 году увеличится до 1,6 млрд, что составит 12 и 16% от общемирового населения, соответственно.

Хотя процесс старения является естественным физиологическим процессом, опосредованный многочисленными биологическими механизмами, тем не менее он является важной медицинской проблемой, поскольку оказывает непосредственное воздействие на качество и продолжительность жизни людей. Процесс старения сопряжен со множеством возраст-ассоциированных расстройств, включающие неврологические и психические патологии. Симптомы подобных расстройств серьёзно ухудшают качество жизни пациентов и их родственников и включают такие поведенческие нарушения как, повышенная тревожность, депрессия, апатия, нарушения социального функционирования, а также

выраженные когнитивные расстройства. При этом хорошо известно, что использование обычных лекарственных средств в случае пожилых пациентов малоэффективно и часто приводит к развитию нежелательных явлений. Всё вышеперечисленное делает актуальной проблему создания и разработки особой категории лекарственных средств, способных оказывать терапевтическое действие на поведенческие (в том числе когнитивные нарушения) изменения, связанные со старением.

Перспективным средством в данном направлении может явиться метформин – противодиабетическое средство, включённое в перечень жизненно важных лекарственных препаратов. Метформин обладает мультитаргетным механизмом действия и, как хорошо известно, характеризуется высокой безопасностью при клиническом применении.

Научная новизна исследований и полученных результатов

Научное исследование, проведённое в рамках работы Хафизовой Айгуль Зульфаровны, и его результаты обладают несомненной научной новизной. В ходе выполнения работы впервые:

1) Проведено сравнительное исследование действия метформина при внутрижелудочном введении (в/ж) в дозах 35 и 70 мг/кг, не оказывающих гипогликемического действия на поведение, когнитивные функции, а также тревожность половозрелых и пожилых мышей (возраст 22 месяца) и крыс (возраст 24 месяца);

2) Установлено, что тридцатидневное в/ж введение метформина в дозе 35 мг/кг повышает относительный уровень экспрессии гена *Bdnf*, кодирующего мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) и субъединиц белка BDNF в гиппокампе и префронтальной коре половозрелых самцов крыс;

3) Выявлено, что тридцатидневное в/ж введение метформина в дозе 35 мг/кг увеличивает относительный уровень экспрессии гена *Bdnf* в

центральных (префронтальная кора) и периферических (*musculus quadriceps*) тканях пожилых самцов, но не самок крыс, что может свидетельствовать о наличии половых различий в механизме действия метформина.

Особенно важно отметить научную новизну впервые полученных доказательств прокогнитивного и противотревожного действия метформина при тридцатидневном интраназальном введении в дозе 70 мг/кг половозрелым самцам крыс, что обосновывает перспективность разработки подобной лекарственной формы.

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

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов, научных положений, выносимых на защиту, определяется:

- 1) Адекватным выбором экспериментальных методов для проведения исследовательской работы;
- 2) Сочетанием поведенческих, биохимических и молекулярно-биологических методов;
- 3) Достаточным объёмом экспериментальных исследований, выполненных на животных двух разных биологических видов, с экспериментальными группами, позволяющими оценить влияние факторов возраста и пола;
- 4) Использование вещества позитивного контроля при исследовании тревожности.

Достоверность полученных результатов, представленных в настоящей диссертации, дополнительно подтверждается их успешной апробацией на международных конференциях и публикациями в рецензируемых научных журналах: по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ, из них 3 статьи – в

журналах, индексируемых в международной базе данных *Scopus*. Основные положения диссертационного исследования доложены на российских и международных конгрессах и съездах.

Выводы и рекомендации непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в достаточной мере обоснованы.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическая значимость работы диссертанта состоит в существенном углублении имеющихся представлений о влиянии противодиабетического средства метформина на поведенческие характеристики и когнитивные функции лабораторных животных в процессе физиологического старения при различных путях введения.

Практическая значимость результатов работы Хафизовой А.З. заключается в:

- 1) Разработке экспериментального подхода к поиску препаратов для коррекции поведенческих и когнитивных изменений, связанных с физиологическим старением, с учетом половых различий;
- 2) Получении экспериментальных данных, которые в будущем могут позволить расширить терапевтические показания для применения метформина.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах печатного текста и состоит из введения, 3 глав, включающих обзор литературы, описание материала и методов исследования, основные результаты исследования с их обсуждением, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, и

списка цитируемой литературы. Содержание работы дополняют 22 рисунка, 14 таблиц и 5 приложений.

Во **введении** рассмотрена актуальность темы исследования, обоснована необходимость проведения научной работы, четко сформулирована цель и задачи, научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, методология и материал исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности, апробация работы, публикации, личный вклад автора, объем и структура диссертационной работы. Задачи исследования аргументированы и адекватны поставленной цели.

Глава 1 – «Обзор литературы» отражает современное состояние исследуемой проблемы, систематизирует ключевые данные о процессе физиологического старения и связи между старением и когнитивными нарушениями. Подробно рассмотрена возможная роль метформина в качестве потенциального геропротектора. Обзор литературы написан хорошим литературным языком и демонстрирует глубокое понимание автором современного состояния проблемы. Обозначенные нерешённые вопросы логически обосновывают цель и задачи исследования, что подтверждает способность диссертанта к критическому анализу научных данных.

Во 2-й главе «Материал и методы исследования» представлены сведения о дизайне исследования, формировании экспериментальных групп животных. Подробно описаны применяемые методы, включая статистическую обработку данных, что является важным для оценки объективности полученных результатов и достоверность выводов.

Глава 3 «Результаты исследований» содержит результаты собственных экспериментальных исследований на лабораторных животных разного возраста и пола с применением поведенческих, биохимических и молекулярно-биологических методов.

В разделе «Заключение» автором проведён анализ полученных результатов и сопоставление с данными научной литературы, что свидетельствует о высоком уровне владения темой и понимания экспериментального контекста.

Оформление диссертации не вызывает нареканий, работа читабельна. Основные положения сформулированы четко. Выводы и практические рекомендации конкретны и вытекают из сути работы, имеют научную новизну и значимость. Содержание диссертационной работы соответствует теме исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения диссертации, отражена общая характеристика работы. Представленный автореферат оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе «Экспериментальное обоснование применения метформина как потенциального геропротектора» нет.

В процессе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. Какой подход к межвидовому переносу доз (человек-крыса-мышь) использовался автором? Насколько сравнимы эффекты одних и тех же доз (35 и 70 мг/кг, например) в случае крыс и мышей? Какой дозе у человека соответствует доза 700 мг/кг у мышей в случае использования стандартного метода переноса (через площадь поверхности тела)?

2. Насколько сравнима фармакокинетика метформина в случае интраназального и внутрижелудочного введения лабораторным животным?

3. Как автор обосновывает шаг 35-70 (в два раза)-350 (в пять раз) мг/кг при оценке эффектов метформина внутрижелудочно половозрелым мышам?

4. Автор демонстрирует снижение исследовательской активности половозрелых мышей (рисунок 3) при однократном и повторном внутрижелудочном введении метформина в дозе 35, но не 70 и 350 мг/кг. С чем связано отсутствие более высоких доз препарата? Аналогичный вопрос про отсутствие анксиолитического действия метформина в дозе 350 мг/кг (рисунок 4).

Изложенные вопросы имеют дискуссионный характер и не снижают общей положительной оценки исследования.

Заключение

Диссертационное исследование Хафизовой Айгуль Зульфаровны «Экспериментальное обоснование применения метформина как потенциального геропротектора», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, выполненное под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Семиной Ирины Ивановны, является завершённой самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по экспериментальному обоснованию применения метформина для коррекции поведенческих и когнитивных изменений в процессе физиологического старения с учетом половых различий, что имеет существенное значение для фармакологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объёму экспериментального материала, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация Хафизовой А.З. полностью соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (пункт 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

