

УТВЕРЖДАЮ

Ректор СПбГПМУ Минздрава России
профессор, доктор медицинских наук,

Д.О. Иванов



« 07 »

ноября

2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Артура Владимировича Гавриченко «Физиологическая роль неквантового ацетилхолина в механизмах, препятствующих прогрессированию хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 – физиология человека и животных; 3.1.24 – неврология

Актуальность темы

Исследования, посвященные изучению влияния «неквантового» ацетилхолина в физиологические процессы, запуск которых может препятствовать прогрессированию хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП), имеют важное теоретическое и практическое значение. Модуляция физиологических механизмов миопротекции в ходе терапии аутоиммунных заболеваний периферической нервной системы – вопрос, имеющий серьезное фундаментальное значение не только для нервно-мышечной физиологии, но и для практического здравоохранения.

С учетом вышеизложенного, можно утверждать, что тема диссертационного исследования Артура Владимировича Гавриченко «Физиологическая роль неквантового ацетилхолина в механизмах, препятствующих прогрессированию хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии» является актуальной, как для теории, так и для практики.

Научная новизна исследования

Диссертационное исследование имеет традиционную структуру, где результаты подразделяются на равные по значимости клинические и экспериментально-физиологические данные. Экспериментальная и клиническая части работы гармонично дополняют друг друга.

Автором впервые зарегистрировано статистически значимое отличие уровня антител к никотиновым холинорецепторам в плазме крови больных ХВДП и здоровых добровольцев. Получены сведения с указанием на то, что значение уровня антител может служить прогностическим маркером тяжести течения ХВДП.

Для выполнения поставленных в работе задач А.В. Гавриченко разработал методику органотипического культивирования ткани скелетной мышцы и модель мышечного компонента ХВДП *in vitro*. В модельных экспериментах автором впервые получены данные о физиологической роли «неквантового» ацетилхолина и оуабаина в концентрациях, сопоставимых с эндогенными, в миорегуляции в норме и на модели мышечного компонента ХВДП *in vitro*. Впервые зарегистрирован миостимулирующий эффект низких концентраций ацетилхолина и оуабаина и миотоксический эффект оуабаина в концентрациях от 10^{-4} до 10^{-6} М. Анализ, проведенный автором показал, что трофотропный эффект АХ в наномолярных концентрациях основан на модуляции сигнальной функции Na^+/K^+ -АТФазы при участии никотиновых холинорецепторов.

In vitro впервые обнаружены миотоксические свойства плазмы крови пациентов и отсутствие таковых у плазмы крови здоровых добровольцев. Проведенные исследования позволили А.В. Гавриченко обнаружить миотрофические и миопротекторные свойства «неквантового» АХ на моделях нормы и патологии и доказать, что в их основе лежит модуляция трансдукторной функции Na^+/K^+ -АТФазы в ансамбле с никотиновым холинорецептором.

Учитывая, вышеизложенное, новизна проведенного А.В. Гавриченко исследования не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов, обусловлена строгим соблюдением диагностических критериев EFNS/PNS 2010, стандартизацией условий культивирования мышечной ткани, анализом значительного фактического клинического и экспериментального материала, а также адекватным выбором методов статистической обработки.

Анализ данных проведен на значительном клиническом и экспериментальном материале. Выводы не вызывают сомнений, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту, и логично вытекают из результатов проведенных автором исследований.

Диссертационное исследование А.В. Гавриченко соответствует паспорту специальностей – 1.5.5 — физиология человека и животных и 3.1.24 – неврология.

Результаты работы А.В. Гавриченко представлены в 17 работах, включая 6 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Автором экспериментально доказано наличие трофотропных свойств у «неквантового» ацетилхолина, которые реализуются через прямую модуляцию сигнальной функции Na^+/K^+ -АТФазы. Автор, обсуждая вопрос о возможности прямой и рецептор опосредованной модуляции сигнальной функции фермента АХ в наномолярных концентрациях, не исключает активацию «неквантовым» АХ ансамбля: Н-холинорецептор - Na^+/K^+ -АТФаза.

Полученные результаты существенно расширяют имеющиеся представления о участии Na^+/K^+ -АТФазы в качестве трансдуктора сигнала в регуляции процесса тканевого моделирования в целом и скелетной мышцы в частности.

Разработанная оригинальная авторская методика органотипического культивирования мышечной ткани и модель мышечного компонента ХВДП *in vitro* могут быть использованы для тестирования лекарственных препаратов, регулирующих трофику мышечной ткани.

Данные о достоверных отличиях в уровне антител к Н-холинорецепторам в плазме крови больных ХВДП и здоровых добровольцев указывают на то, что этот параметр может в клинических условиях использоваться как маркер тяжести течения заболевания.

Структура и содержание работы

Работа изложена на 111 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц и 17 рисунков. Текст диссертации написан ясно. Список литературы включает 46 работ отечественных и 135 зарубежных авторов.

Диссертация построена по классическому образцу. В ней представлены следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации и «Список литературы».

Во Введении автор обосновывает актуальность, научную новизну, теоретическую и практическую значимость избранной темы исследования, формулирует цель и задачи работы, а также положения, выносимые на защиту. Задачи исследования и положения, выносимые на защиту сформулированы корректно, обоснованы и полностью соответствуют цели диссертации.

В Главе 1 «Обзор литературы» автор дает общую характеристику изучаемой проблемы.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» формирует полное представление о методах, используемых в работе. Логичным является деление работы на клиническую и экспериментальную части.

Клиническая часть работы включает клинико-неврологический, нейрофизиологический (электронейромиография (ЭНМГ), электромиография (ЭМГ)), лабораторный методы обследования. Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) проводилась по общепринятому международному протоколу обследования больных с подозрением на ХВДП (EFNS/PNS 2010) Экспериментальная часть работы выполнена при помощи органотипического культивирования ткани скелетной мышцы.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» - автор описывает полученные экспериментальные данные.

В главе 4 «Обсуждение результатов» - А.В. Гавриченко сопоставляет результаты собственных исследований с уже известными фактами по изучаемой проблеме.

Раздел Заключение – в сжатом виде суммирует полученные автором результаты.

«Выводы». В работе 5 выводов, которые корректно сформулированы и вытекают из решения поставленных задач.

Практические рекомендации логичны и основаны на анализе результатов собственных исследования диссертанта.

Автореферат кратко и в полной мере отражает суть проведенных автором исследований.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты проведенных фундаментальных исследований целесообразно использовать в курсах лекций по физиологии, фармакологии и неврологии в учебных заведениях медицинского и биологического и профиля. Описанные автором оригинальные методические приемы могут быть использованы в фундаментальных исследованиях, посвященных изучению общности механизмов формирования различных видов дегенеративных заболеваний нервно-мышечного аппарата.

Результаты диссертационного исследования А.В. Гавриченко дополняют развернутую иммунологическую диагностику хронических воспалительных полиневропатий и могут использоваться при коррекции клинических рекомендаций при оказании помощи пациентам с данным заболеванием.

Замечания:

1. Положения, выносимые на защиту, изложены не структурировано. Исходя из того, что физиологическое значение неквантового ацетилхолина носит дискуссионный характер, хотелось бы получить более ясный ответ на тезис, что АХ в концентрации, сопоставимой с неквантовой, проявляет трофотропные свойства, регулируя рост эксплантатов ткани скелетной мышцы посредством модуляции сигнальной функции Na^+/K^+ -АТФазы. Каким конкретным механизмом осуществляется модуляция сигнальной функции Na^+/K^+ -АТФазы.
2. Какие препараты можно использовать в схеме лечения пациентов с установленным диагнозом ХВДП, исходя из полученных результатов?
3. В представленном списке опубликованных работ, в т.ч. из рекомендованного ВАК РФ, отсутствуют самостоятельные работы автора.

Указанные замечания и вопрос носят дискуссионный характер и не затрагивают сути исследования.

Заключение

Диссертационная работа Артура Владимировича Гавриченко «Физиологическая роль неквантового ацетилхолина в механизмах, препятствующих прогрессированию хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5 – физиология человека и животных; 3.1.24 – неврология является самостоятельным и законченным исследовательским трудом.

По своему содержанию, актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости данная диссертационная работа соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, (с изменениями 21.04.2016 № 335, ред. от 01.10.2018 с изменениями от 20 марта 2021 года, 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Автор диссертационного исследования – Артур Владимирович Гавриченко заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 1.5.5. – физиология человека и животных, 3.1.24 – неврология.

Отзыв рассмотрен и одобрен на межкафедральном совещании кафедры нормальной физиологии и кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол № 3.

от «_02_» __ноября__ 2022 года.

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
профессор, доктор медицинских наук

С.А. Лытаев

Заведующий кафедрой медицинской реабилитации
и спортивной медицины
профессор, доктор медицинских наук

Д. Ю. Бутко

Сведения о ведущей организации: Кафедра нормальной физиологии ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Тел.: +7 (812) 416-52-26

Электронная почта: mail@physiolog.spb.ru

Кафедра медицинской реабилитации и спортивной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Тел.: + 7 (812) 416-52-83

Электронная почта: spbgpmalfk@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

Тел.: +7 (812) 295-06-46, Электронная почта spb@gpmu.org

