

ОТЗЫВ

**официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук,
профессора, Анатолия Ивановича Мартынова на диссертационную работу
Говорушкиной Наталии Станиславовны на тему: «Эффекты модуляции
рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время
ишемии и реперфузии», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.03.03 - патологическая физиология**

Актуальность избранной темы

Улучшение условий жизни и развитие здравоохранения за последние 50 лет привело к увеличению продолжительности жизни населения. В частности, смертность от инфаркта миокарда снизилась в связи с внедрением процедур реваскуляризации и реканализации окклюзированных артерий. Тем не менее, необходима разработка методов способных уменьшить гибель кардиомиоцитов, происходящую во время постишемической реперфузии.

Патогенез реперфузионного постишемического повреждения миокарда включает реперфузионно-индуцированные аритмии, феномен «оглушения» миокарда, обструкцию микрососудов и выраженное реперфузионное повреждение кардиомиоцитов. В последние 30 лет поиск новых методов лечения острого инфаркта миокарда, способных защитить миокард от последствий реперфузионного повреждения, привел к определению «ишемического кондиционирования» в качестве перспективной стратегии эндогенной защиты. Ишемическое кондиционирование определяется как серия кратковременных эпизодов ишемии, чередующихся с реперфузиями, оно применяется до или после

дозированной ишемии миокарда (ишемическое пре- и посткондиционирование). В экспериментальных условиях применение пре- и посткондиционирования приводит к уменьшению размеров очага инфаркта миокарда и к улучшению состояния пациентов в клинической практике.

Основная часть проведенных ранее исследований была направлена на характеристику передачи сигнала при ишемическом пре- и посткондиционировании с целью выявления клеточных/молекулярных мишеней, которые можно подвергать фармакологическим модуляциям («фармакологическое кондиционирование»). Однако ни ишемическая, ни фармакологическая стратегия кондиционирования не были включены в терапевтические протоколы для применения в повседневной практике в основном из-за различных факторов, ухудшающих результативность такой терапии: пожилой возраст больных, мультиморбидность, различия в стратегии лечения.

Ранее было установлено, что нарушение активности рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), который играет роль в синаптической передаче возбуждения связано с рядом неврологических заболеваний, в частности при болезни Альцгеймера. В настоящее время проводятся исследования для внедрения антагонистов NMDA-рецепторов в клиническую практику для ведения пациентов с инсультом. Экспериментально эти препараты доказали свою эффективность в предотвращении вторичного повреждения нейронов, вызванного эксайтотоксическими эффектами глутамата, которые также ведут к повреждению нервной ткани и нейрохимическому дисбалансу при инсульте. Затем появились экспериментальные данные о существовании NMDA-рецепторов и вне нервных тканей и, в частности, в кардиомиоцитах.

На данный момент ведутся исследования препаратов, которые ингибировали бы NMDA-опосредованную эксайтотоксичность без блокирования жизненно важных нейротрансмиттерных процессов, опосредованных NMDA-рецепторами. Блокаторы ионных каналов, связанных с NMDA-рецепторами, обладают высокой избирательностью и дозозависимым эффектом, а также не

конкурируют с эндогенными субстратами этих рецепторов и не блокируют важные нейротрансмиттерные процессы. Подобные свойства этих препаратов делают их более предпочтительными для применения в клинической практике, по сравнению с конкурентными антагонистами NMDA-рецепторов.

Таким образом, тема диссертационной работы Говорушкиной Н.С. является интересной с теоретических и практических позиций и представляется весьма актуальной.

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

Полученные диссертантом данные базируются на достаточном клиническом материале с применением комплекса современных методов исследования и проанализированы с помощью корректных методов статистической обработки. Для достижения цели и решения поставленных задач автором проведено экспериментальное исследование 90 крыс линии Wistar albino на базе Лаборатории сердечно-сосудистой физиологии Медицинского факультета Университета г. Крагуевац (Сербия).

Животные были разделены на 9 групп (1 контрольная и 8 экспериментальных – для оценки влияния введения глицина, глутамата, МК-081 и мемантина в пре- и посткондиционировании).

Автором был продемонстрирован положительный эффект на сохранение сердечной функции при применении МК-801 и мемантина, причем МК-801 имел более выраженный положительный эффект. Применение глутамата и глицина вызвало негативный эффект, причем более негативный эффект наблюдался при использовании глутамата.

Научные положения диссертации, логичны, выводы достоверны и соответствуют полученным данным.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Сформулированные научные положения и выводы аргументированы, их достоверность обоснована результатами обработки материала с использованием современных методов математической статистики. Фактический материал,

приведенный в диссертационной работе, полностью соответствует исследовательской базе данных и первичной медицинской документации.

Использованные автором лабораторные методы информативны и современны, а объем изучаемого материала достаточен для получения достоверных результатов. Научные положения и выводы диссертации логично вытекают из содержания диссертационной работы, базируются на достаточном лабораторном материале, обоснованы и логичны. Работа выполнена на современном методическом уровне.

Анализ положений, выносимых на защиту, представленных в диссертационной работе, показал, что последние отражают ключевые моменты научного исследования и полностью соответствуют цели и задачам работы. Научная новизна и значимость для науки и практики полученных результатов, выводов и положений, выносимых на защиту, несомненна.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения. Список литературы содержит 197 источников, из них 15 отечественных и 182 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 94 рисунками и содержит 20 таблиц. Статистические методы обработки данных, использованные в настоящей работе, современны и позволяют получить достоверные результаты, а также предложить практические рекомендации, которые полностью вытекают из результатов проведенного исследования.

Цель представленной диссертационной работы – выявить особенности влияния введения агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов во время прекондиционирования и посткондиционирования на кардиодинамические показатели миокарда, коронарный поток и оксидативный стресс изолированного сердца крыс при ишемии и реперфузии. Пути ее реализации раскрыты в 6 задачах исследования.

«Введение» представлено в классическом виде и включает обоснование актуальности, цель и задачи исследования, научную и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» детально освещены современные данные о глутаматных рецепторах и их роли в организме (виды и особенности ионотропных глутаматных рецепторов, структура NMDA-рецепторов, контроль открытия рецепторов, аллостерическая регуляция, агонисты и антагонисты рецептора, роль магния в регулировании функции NMDA-рецептора, данные о NMDA-рецепторах в сердечно-сосудистой и центральной нервной системах). Подробно изложена роль свободных радикалов и окислительно-восстановительного равновесия в функционировании сердечно-сосудистой системы. Кроме того, приводятся данные об ишемическо-реперфузионном повреждении (патофизиология процесса, роль активных форм кислорода в развитии повреждения, факторы риска и клинические проявления ишемическо-реперфузионного повреждения) и феномене прекондиционирования. Обобщив предыдущий опыт отечественных и зарубежных ученых, диссертант аргументировано обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Во II главе работы «Материал и методы исследования» содержит подробную информацию о 90 лабораторных животных, разделенных на 9 групп. Приведена подробная структура исследования, а также методы статистической обработки полученных результатов. Описана экспериментальная модель исследования, экспериментальный протокол, подробно описана методика определения свободнорадикальных показателей. Используемые методы современны, информативны, адекватны и соответствуют поставленным задачам.

В III главе «Результаты исследования» приводятся значения кардиодинамических параметров и параметров оксидативного стресса изолированного сердца крыс после ишемии и во время реперфузии без кондиционирования. Автор подробно анализирует влияние применения глутамата, глицина, МК-801 и мемантина при пре- и посткондиционировании на

кардиодинамические параметры и параметры оксидативного стресса изолированного сердца крыс.

В заключительной главе диссертант последовательно обобщает и анализирует полученные результаты в сравнении с данными, опубликованными отечественными и зарубежными авторами.

Заключение и выводы, сделанные автором, соответствуют поставленным задачам. Выводы достоверны и обоснованы, логично вытекают из результатов исследования. Содержание автореферата полностью отражает сущность проведенной работы. Основные результаты диссертации в 3-х научных публикациях. С позиции клинициста основным результатом проведенного исследования явилось то, что впервые установлено, что антагонисты NMDA-рецепторов, в отличие от их агонистов вызывают увеличение всех кардиодинамических показателей и снижение показателей оксидативного стресса, т.е. обладают кардиопротекторным действием.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заклучение

Таким образом, по объему изучаемого материала, используемым современным методам исследования, научной новизне и практической значимости диссертация Говорушкиной Наталии Станиславовны на тему: «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы –выявление особенности влияния введения агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов во время прекондиционирования и посткондиционирования на кардиодинамические показатели миокарда, коронарный поток и оксидативный стресс изолированного сердца крыс при ишемии и реперфузии. Полученные данные имеют важное значение для экспериментальной кардиологии. Диссертация соответствует пункту 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова академик РАН, доктор медицинских наук, профессор



А. И. Мартынов

Подпись академика РАН, доктора медицинских наук, профессора А.И. Мартынова заверяю:

Ученый секретарь Московского государственного медико – стоматологического университета им. А. И. Евдокимова доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк

Юридический адрес:

Центральный федеральный округ, Москва г, ул. Делегатская, д. 20/1

Тел.: (495) 684-5340

e-mail: nauch.ot@mail.ru

« 29 » апреля 2021 г.