УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
д.м.н., профессор, член-корр. РАН
_____С.Г. Морозов
«_____» _____02_____ 2023 г.

Отзыв ведущей организации

на диссертационную работу Говорушкиной Наталии Станиславовны «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3. Патологическая физиология в Диссертационный совет ДСУ 208.001.25 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Избранная тема исследования, поставленная цель и сформулированные автором задачи диссертационной работы соответствуют актуальным тенденциям и направлениям комплексных исследований в патологической физиологии.

Ишемическое-реперфузионное (ИР) повреждение развивается при нарушении кровоснабжения, в результате структура органа сначала нарушается и впоследствии восстанавливается. Это происходит при многих патологических состояниях, включая инфаркт миокарда. Ограниченная доступность кислорода в период ишемии связана с ацидозом, истощением энергии и изменениями ионного гомеостаза, что приводит к дисфункции миокарда и, в конечном счете, к гибели клеток. При наличии небольшого количества кислорода, как это происходит при малопоточной ишемии, в миокарде продуцируются активные формы кислорода (АФК). Хотя ранняя реперфузия является наиболее эффективным способом спасения ишемизированной ткани и восстановления кровотока, известно, что она также может привести и к патологическим состояниям, приводящим к увеличению площади инфаркта миокарда по сравнению с исходным размером зоны ишемии.

Реперфузия связана со всплеском продукции АФК. Показано, что оксидативный стресс во время ишемии активирует апоптоз кардиомиоцитов во время реперфузии; таким образом, в изолированных кардиомиоцитах сублетальная концентрация перекиси водорода во время имитации ишемии регулирует некроз и апоптоз клеток во время реперфузии, которая опосредована реперфузионным оксидативным стрессом. Считается, что комбинированное действие АФК и повышенного уровня кальция приводит к открытию mPTP, что играет критическую роль в реперфузионном повреждении.

Ишемическое прекондиционирование (ИПК) является одним из самых мощных кардиопротекторных механизмов против ишемии-реперфузии. Первоначально описанное Murry ИПК возникает в результате активации эндогенных механизмов, спровоцированных короткими эпизодами транзиторной ишемии и реперфузии, предшествующими длительной ишемии, и протекает по двухфазной схеме: ранняя фаза начинается через 1-2 часа, поздняя фаза – через 12-24 часа. Концепция ИПК со временем превратилась в концепцию в «ишемического кондиционирования», которое включает в себя несколько родственных эндогенных кардиопротекторных стратегий, применяемых либо непосредственно на сердце (ишемическое прекондиционирование или посткондиционирование), либо в любой другой области тела, например, конечности (дистанционное ишемическое прекондиционирование или посткондиционирование). Несмотря на то, что за последние 30 лет был достигнут значительный прогресс в понимании механизмов и задействованных сигнальных путей, эффекторы, опосредующие защиту, еще до конца неизвестны.

Вышеуказанные положения позволяют утверждать, что выбранная тема исследования диссертации Н.С. Говорушкиной имеет большое научное значение.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Говорушкиной Наталии Станиславовны на тему: «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии» выполнялась в соответствии с планом научно-

исследовательских работ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им.И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет).

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертация посвящена изучению особенностей влияния введения агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов во время предкондиционирования и посткондиционирования на кардиодинамические показатели миокарда, коронарный проток и оксидативный стресс изолированного сердца крыс при ишемии и реперфузии. В диссертации проведена комплексная оценка эффекта агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов на кардиодинамические параметры и параметры оксидативного стресса.

Впервые показано, что на фоне применения МК-801 и мемантина наблюдается выраженное сохранение сердечной функции и снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов.

МК-801 при прекондиционировании и посткондиционировании вызывал значительное снижение всех измеряемых биомаркеров окислительного стресса (ИПОЛ, NO2-, O2-, H2O2) как в первую минуту, так и в последнюю минуту реперфузии. Таким образом, доказано, что МК-801 обладает антиоксидантными свойствами.

Прекондиционирование и посткондиционирование мемантином вызвало значительное снижение продукции ИПОЛ, NO2-, O2-, H2O2 NO2- и O2- по сравнению с контрольными значениями, как в первую минуту, так и в последнюю минуту реперфузии. Таким образом, доказано, что мемантин обладает антиоксидантными свойствами.

Впервые установлено, что на фоне введения глутамата и глицина усугубляется негативное действие ишемии и реперфузии. Так, введение глицина как в качестве прекондиционирования, так и в качестве посткондиционирования привело к значительному снижению значения параметров сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений и коронарного кровотока и было статистически значимо ниже в последнюю минуту реперфузии по сравнению с контрольным значением. Глицин приводил к интенсификации свободнорадикальных процессов.

Прекондиционирование и посткондиционирование глутаматом приводило к снижению уровня параметров, которые отражают сократимость миокарда, а также

частоты сердечных сокращений и коронарного протока в последнюю минуту реперфузии по сравнению с контрольными значениями. Глутамат приводил к интенсификации свободнорадикальных процессов.

Автор убедительно доказала, что антагонисты NMDA-рецепторов, в отличие от их агонистов, вызывают увеличение всех кардиодинамических показателей и снижение показателей окидативного стресса, т.е. обладают кардиопротекторным действием.

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов и положений подтверждаются большим объемом изученного материала, грамотным дизайном и структурой исследования, применением современных и соответствующих методов статистической обработки данных.

Значимость и достоверность выводов и практических рекомендаций подтверждаются полученными статистически значимыми результатами и хорошо аргументированы. Положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, логично и содержат новые научные данные.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Н.С. Говорушкиной имеет несомненную ценность для науки. Основные результаты, полученные в ходе проведенного исследования, содержат новые научные сведения, развивают и дополняют существующие теоретические положения ведущих специалистов – патофизиологов.

Основные положения и разработки, представленные в диссертации Н.С. Говорушкиной, позволяют улучшить кардиодинамические показатели миокарда, коронарный поток и оксидативный стресс при ишемии и реперфузии во время прекондиционирования и посткондиционирования.

Материалы диссертации по исследованию эффектов модуляции рецептора N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии рекомендуются для использования в практике научных исследований для разработки и апробации методов патогенетической терапии и профилактики в практической медицине для обеспечения кардиопротективного эффекта как при гипо- и реперфузии миокарда при них. Преимущества подхода, примененного в работе, реализуются за счет применения патогенетически обоснованной схемы лечения, воздействующей на основные патогенетические звенья при ишемии и реперфузии.

Диссертационная работа Говорушкиной Н.С. характеризуется внутренним единством, логической последовательностью изложения материла, обоснованным выбором цели и задач исследования. Полученные автором результаты и сделанные выводы представляются достоверными и новыми.

Степень достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Все научные положения и выводы диссертации обоснованы и достоверны, отражают содержание работы, соответствуют поставленной цели и задачам. Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, с применением принципов доказательной медицины. Исследование осуществлено на экспериментальном материале (90 белых крыс линии Wistar albino) с применением современных и адекватных методов статистической обработки данных, что позволило автору получить достоверные результаты.

Выводы аргументированы и логично вытекают из положений и результатов диссертационной работы.

Личный вклад автора

Автор принимала участие на всех этапах исследования: от разработки концепции научного исследования, его проведения до теоретических обобщений и выводов. Личный вклад автора заключается в наборе экспериментального материла, непосредственным участии в экспериментальных исследованиях, а также сборе данных лабораторных методов исследования. Н.С. Говорушкина лично произвела анализ полученных данных, самостоятельно написала статьи по теме диссертации.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Основные положения диссертационной работы следует включить в программу лекций и практических занятий для учащихся высших медицинских учебных заведений, для обучения ординаторов и аспирантов, а также в программы повышения квалификации врачей терапевтических специальностей на факультетах дополнительного профессионального образования.

Публикации по теме диссертации

Результаты диссертационной работы нашли отражение в 3 печатных работах, 2 из которых опубликованы в журналах, входящих в перечень международной базы Scopus.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа написана в полном соответствии с требованиями ВАК РФ, предъявляемыми к написанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация изложена на 169 страницах, состоит из введения, обзора литературы, двух глав и их обсуждения, выводов, списка используемых сокращений, списка литературы, который содержит 197 источников, из них 15 отечественных и 182 зарубежных авторов. Выводы содержат ответы на все поставленные задачи. Текст диссертации иллюстрирован большим количеством наглядных оригинальных рисунков и таблиц, что значительно облегчает восприятие материала.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. Работа заслуживает положительной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Говорушкиной Наталии Станиславовны на тему «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по изучению роли глутамата, глицина, МК-801 и мемантина на кардиодинамические показатели миокарда и оксидативный стресс во время пре- и посткондиционирования изолированного сердца крыс при ишемии и реперфузии, что соответствует требованиям п.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), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Говорушкина Наталия Станиславовна заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.3.3. – «патологическая физиология».

д.м.н., г.н.с. Лаборатории хронического воспаления
и микроциркуляции Федерального государственного
бюджетного учреждения «Научно-
исследовательский институт общей
патологии и патофизиологии» _____ Л.М. Кожевникова

«26» 01 2023г.

Индекс	125315
Объект	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
Город	Москва
Улица	Балтийская
Дом	8
Телефон	+7 (499) 151-17-56
e-mail	niiopp@mail.ru
Web-сайт	http://niiopp.ru

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБНУ «НИИОПП»
26 января 2023 г. (протокол №1).

Подпись Кожевниковой Л.М. заверяю
ВРИО ученого секретаря ФГБНУ «НИИОПП»
к.м.н. Кожевникова Е.Н.

«26» 01 2023г. _____