

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Никиты Валерьевича Ломакина на диссертацию 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 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность избранной темы

Проблема, поднятая в диссертационной работе Н.С. Говорушкиной, безусловно, актуальна в связи с тем, что сердечно-сосудистые заболевания, такие как острый инфаркт миокарда инфаркт (ОИМ) по-прежнему являются основной причиной смерти во всем мире, хотя недавнее развитие чрескожного коронарного вмешательства улучшило прогноз при ОИМ. Реперфузионно-индуцированный воспалительный ответ и окислительный стресс вызывают увеличение размера инфаркта и усугубляют ремоделирование миокарда после ОИМ, что приводит к хронической сердечной недостаточности и неблагоприятному прогнозу.

Ишемическое preconditionирование (ИПК) является перспективной терапевтической мишенью для профилактики ишемии/реперфузии миокарда. Однако, поскольку невозможно произвести ИПК сердца до возникновения ОИМ, область его применения ограничивается плановыми процедурами, такими как аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Глутамат играет важную роль в центральной нервной системе, однако в настоящее время существуют данные о его роли при различных патологических состояниях. Избыточное накопление глутамата при поражении органов приводит к гиперстимуляции NMDA-рецепторов с последующим повреждением клеток. Избыточная активация NMDA-рецепторов может привести к нарушению гомеостаза ионов Ca^{2+} , что индуцирует активацию ряда цитокинов и протеаз, таким образом вызывая образование свободных радикалов и оксида азота. Активация этих сигнальных путей связана с гибелью клеток. Кроме того, цитокины усиливают кальций-зависимое высвобождение глутамата, и этот процесс опосредуется оксидом

азота. Глутамат индуцирует сверхэкспрессию NMDA-рецепторов после ишемии. Экспрессия мРНК NMDA-рецептора увеличивается после церебральной ишемии, и глутамат сам по себе играет ключевую роль в индукции экспрессии одной из субъединиц NMDA-рецептора. Антагонисты NMDA-рецептора препятствуют эффекту прекондиционирования, вызванного NMDA.

Именно поэтому предложенная Н.С. Говорушкиной концепция коррекции ишемии и реперфузии является актуальной, имеющей важное медико-социальное значение.

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

Обоснованность научных положений и выводов исследования убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественного и зарубежного опыта по коррекции кардиодинамических показателей миокарда, коронарного потока и оксидативного стресса при ишемии и реперфузии. Диссертационная работа опирается на широко известные и принятые в научном сообществе взгляды о причинах и патогенезе развития ишемии и реперфузии.

Обоснованность основных положений диссертации, выводов подтверждается тщательным анализом результатов экспериментального исследования.

Такой методологический подход позволил определить роль указанных процессов при прекондиционировании и посткондиционировании при применении глутамата, глицина, мемантина и МК-801.

Выводы диссертации четко сформулированы, объективны, вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным задачам. Научные положения, выдвинутые автором, и сделанные выводы документированы статистическими расчетами, таблицами и рисунками. Все методы лабораторных и статистических исследований являются современными, применены в соответствии с поставленными задачами, что позволило получить достоверные результаты. Большой объем исследований и использование современных методов сбора, обработки информации, математической статистики говорят о достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций.

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов подтверждается корректным использованием лабораторных методов диагностики, а также большим количеством проведенных исследований, позволивших проанализировать полученные результаты и обоснованно сформулировать выводы.

Полученные цифровые экспериментальные данные в диссертации обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, парного t-критерия, критерия Манна-Уитни, точного теста Фишера, однофакторного или двухфакторного дисперсионного анализа, что позволило автору выделить и с высоким уровнем достоверности охарактеризовать определенные закономерности и сформулировать обоснованные выводы. Объем экспериментального материала следует считать достаточным для получения достоверных и статистически значимых результатов.

Достоверность результатов подтверждается также тремя опубликованным работами, из которых две – в журналах, входящих в международную базу Scopus.

Новизна полученных результатов

Диссертационное исследование, проведенное Н.С. Говорушкиной, содержит неоспоримую научную новизну, которая основана на собственных результатах и заключается в следующем.

Автором получены весьма интересные с теоретической точки зрения данные, что глутамат и глицин как при прекондиционировании, так и при посткондиционировании оказывают отрицательное влияние на кардиодинамические параметры изолированного сердца крыс после ишемии и во время реперфузии, а также на показатели оксидативного стресса, тогда как мемантин и МК-801 – положительное.

Диссертационное исследование имеет современный взгляд на изучаемую проблему и представляет собой научно-практический интерес.

Значимость для науки и практики полученных авторов результатов

Значимость диссертации является продолжением ее научной новизны и неразрывно связана с ней. Материалы и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на международных конференциях.

Содержание и оформление диссертации

Представленная диссертационная работа написана в классическом стиле, состоит из введения, двух глав, заключения, выводов, списка используемых сокращений, списка литературы.

Введение содержит обоснование актуальности и новизны работы, в нем четко сформулированы цель и задачи исследования. Для достижения поставленной цели автор ставит 6 задач, требующих решения. Во введении подробно описывается критерий степени достоверности полученных автором результатов, представлены сведения об апробации и количестве публикаций по теме диссертации.

В первой главе проведен анализ современных источников, обоснована необходимость дальнейшего изучения вопросов ишемическо-реперфузионного повреждения, что согласуется с данными, представленными в диссертационном исследовании. Первая глава написана грамотным литературным языком. Обзор заканчивается кратким резюме, в котором автор сформулировал нераскрытые стороны проблемы.

Вторая глава раскрывает методологию исследования и посвящена описанию используемых методов. Весь алгоритм эксперимента представлен в дизайне исследования.

Использованные в работе лабораторные методы (определение индекса перекисного окисления липидов, содержания оксида азота, супероксидного анион радикала, перекиси водорода) высокоинформативны и предполагают получение достоверных результатов. Современные методы исследования сочетаются со статистической обработкой полученных результатов.

Третья глава базируется на обсуждении собственных полученных результатов. Полученные в первой группе показатели (без кондиционирования) последовательно сравниваются с данными, полученными при применении глутамата, глицина, мемантина и МК-801 при прекондиционировании и посткондиционировании на

кардиодинамические параметры изолированного сердца (максимальная скорость развития давления в левом желудочке и минимальная скорость развития давления в левом желудочке (мм рт.ст./сек), систолическое давление в левом желудочке и диастолическое давление в левом желудочке (мм рт.ст.), частота сердечных сокращений (уд/мин) и коронарный поток перфузирующего раствора (КП, мл/мин) и параметры оксидативного стресса (ИПОЛ, NO₂-, O₂- и H₂O₂).

Заключение представляет собой анализ полученных данных, обсуждение основных наиболее важных результатов исследования, отражает анализ проведенного комплексного лечения и его результатов.

Выводы вытекают из полученных результатов и отвечают поставленным задачам диссертационной работы.

Название всех глав отражает их содержание. Диссертационная работа Н.С. Говорушкиной представлена в научном стиле, с использованием принципов доказательной медицины, иллюстрирована большим количеством наглядного материала и является законченной научно-квалификационной работой. Замечаний по выбранному плану исследований, компоновке работы и ее оформлению нет.

Таким образом, достоверность полученных данных, правильность их обработки и интерпретация не вызывает сомнений. Оценивая в целом качество изложения и содержание диссертации, следует подчеркнуть, что ее выводы, научная новизна в полной мере отвечают цели и задачам исследования. Основные положения и выводы хорошо аргументированы, подкреплены статистическим обоснованием и иллюстративным материалом в форме таблиц и рисунков. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Говорушкиной Наталии Станиславовны нет.

Заключение:

Диссертация Говорушкиной Наталии Станиславовны на тему «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время

ишемии и реперфузии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки) 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».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.20 Кардиология),
 профессор, заведующий отделением кардиологии №2
 ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ,
 заведующий кафедрой кардиологии
 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
 непрерывного профессионального образования» МЗ РФ



Ломакин Никита Валерьевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Н.В.Ломакина заверяю:

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; тел. +7 (495) 530-03-95,

факс +7 (499) 140-42-50; Email: glavcchp@cchp.ru; официальный сайт www.cchp.ru



03.03.2023г.