

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
федерального государственного  
автономного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Российский университет дружбы  
народов» Минобрнауки России  
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор

А.А. Костин



2021 г.

**ОТЗЫВ**

**ведущей организации – федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – 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: 14.03.03 Патологическая физиология**

**Актуальность темы диссертационной работы.** Рецептор к N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептор) представляет собой ионотропный глутаматергический рецептор, который в основном функционирует как переносчик ионов кальция. Предыдущие исследования NMDA-рецепторов были сосредоточены на его роли в развитии нейropsychиатрической патологии. Вместе с тем, было показано, что данный рецептор принимает участие в развитии церебральной ишемии. В частности, было обнаружено, что от активности NMDA-рецептора зависит ток ионов кальция в клетки головного мозга, обуславливающий нейротоксические эффекты при церебральной ишемии. Некоторые препараты, блокирующие NMDA-рецепторы при исследованиях на лабораторных животных продемонстрировали значительный нейропротекторный эффект, который может использоваться в лечении церебральной ишемии.

Ранее о NMDA-рецепторах говорили преимущественно в контексте центральной нервной системы (ЦНС), однако, также было показано наличие данных рецепторов в кардиомиоцитах, что послужило отправной точкой для возникновения гипотезы о том, что NMDA-рецепторы могут принимать участие и в развитии ишемии миокарда. Вместе с тем, убедительных доказательств данной гипотезы получено не было. Тем не менее, в ряде исследований, проведенных на лабораторных животных, было показано, что NMDA-рецепторы потенцируют ток ионов кальция в митохондриях, что ведет к развитию оксидативного стресса в кардиомиоцитах крыс, причем данный эффект устранялся при блокировании NMDA-рецепторов. Кроме того, было обнаружено, что при ишемии миокарда феномен преколондиционирования индуцирует ток ионов кальция в кардиомиоциты и ведет к активации нисходящих сигнальных путей ЦНС за счет протеинкиназы C и регулируемой внеклеточными сигналами митоген-активируемой протеинкиназы (ERK), причем этот сигнальный путь регулируется активностью экспрессии NMDA-рецепторов ЦНС. Также отмечается, что применение антагонистов NMDA-рецепторов (МК-801) *in vitro* ведет к снижению NMDA-зависимого тока ионов кальция в кардиомиоциты, находящиеся в состоянии острой ишемии.

Несмотря на наличие данных, показывающих негативное влияние активности NMDA-рецепторов на кардиомиоциты, в настоящее время практически отсутствуют работы по исследованию связи между синдромом ишемии-реперфузии миокарда и активностью NMDA-рецепторов.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность диссертационного исследования Говорушкиной Н.С., направленного на оценку особенностей влияния введения агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов во время преколондиционирования и постколондиционирования на кардиодинамические показатели миокарда, коронарный поток и оксидативный стресс изолированного сердца крыс при ишемии и реперфузии.

**Связь работы с планом соответствия отраслей науки.** Диссертационная работа Говорушкиной Наталии Станиславовны, выполненная на тему: «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во

время ишемии и реперфузии», проводилась в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) и посвящена решению актуальной задачи современной патологической физиологии – изучению особенностей 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.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** В результате проведенного Н.С. Говорушкиной исследования получены новые данные о роли антагонистов и агонистов NMDA-рецепторов на кардиодинамические показатели (максимальная и минимальная скорости развития давления в левом желудочке, коронарный поток, систолическое и диастолическое давление в левом желудочке, частота сердечных сокращений) и уровень оксидативного стресса (индекс перекисного окисления липидов, содержание оксида азота, супероксидного анион радикала и перекиси водорода).

Впервые установлено, что при проведении ишемии с кондиционированием агонистами NMDA-рецепторов с последующей реперфузией на фоне увеличения показателей оксидативного стресса кардиодинамические параметры сердца снижаются и не возвращаются к начальным значениям, тогда как при кондиционировании антагонистами NMDA-рецепторов наблюдается противоположный эффект. Получены новые данные о роли агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов в качестве препаратов, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему.

**Значимость для науки и производства полученных автором диссертации результатов.** Диссертационная работа Говорушкиной Н.С. носит фундаментально-научный характер и представляет несомненный интерес для современной патологической физиологии.

В работе выявлены и сопоставлены изменения широкого спектра кардиодинамических показателей и параметров оксидативного стресса изолированного сердца крыс при ишемии и реперфузии.

Основные результаты, полученные автором в ходе исследования, дополняют и развивают теоретические положения ведущих специалистов в области влияния глутамата, глицина, МК-801 и мемантина при ишемии и реперфузии на кардиодинамические показатели миокарда и оксидативный стресс. Значимость для практики полученных результатов исследования заключается в возможности планирования дальнейших клинических исследований.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Все научные положения и выводы диссертации убедительно аргументированы, строго обоснованы и достоверны. Выводы сформулированы четко. Результаты диссертационного исследования представляют несомненную ценность для современной патофизиологии и кардиологии.

**Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы.** Результаты диссертационной работы могут использоваться для подготовки учебных пособий и материалов для обучения студентов, ординаторов и врачей в рамках подготовки и переподготовки по программам последипломного образования. Полученные автором данные могут применяться для последующих экспериментальных и клинических исследований, посвященных оценке дополнительных свойств NMDA-рецепторов.

Результаты диссертационного исследования и сформулированные на их основе выводы также могут быть использованы в качестве экспериментального обоснования при планировании и проведении соответствующих клинических исследований.

**Личный вклад автора.** Н.С. Говорушкиной принадлежит ведущая роль в выборе научного направления, постановке цели и задач, выборе методов исследования. Автор самостоятельно разработала план исследований, выполнила все описанные в работе эксперименты, а также статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов, сформулировала выводы и положения, выносимые на защиту, подготовила публикации по теме диссертации, текст

диссертации и автореферата. Таким образом, диссертационная работа является самостоятельным научным трудом автора, выполненным лично.

**Оценка содержания диссертации и её завершенности.** Диссертация Говорушкиной Наталии Станиславовны построена по традиционному плану и включает в себя оглавление, введение, обзор литературы, характеристику лабораторных животных, методы исследования, результаты проведенных автором исследований, обсуждение полученных результатов, выводы. Цель и задачи исследования сформулированы четко. Методическое оснащение полностью соответствует поставленным цели и задачам исследования. Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования, подтверждены материалом, аргументированы. Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Диссертационная работа Говорушкиной Н.С. представляет собой целостное, законченное научное исследование, выполненное с использованием современных методов исследования.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и выполнена в соответствии с требованиями ВАК ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация изложена на 172 листах машинописного текста без нарушения методики написания диссертационной работы. Содержание диссертационной работы Говорушкиной Наталии Станиславовны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует специальности 14.03.03. – патологическая физиология.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Полученные автором данные представляют значительный теоретический интерес для патофизиологов, а также кардиологов. Полученные в работе данные вошли в научно-исследовательскую работу, учебные рабочие программы, используются в лекционных курсах кафедры патологии человека ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также на кафедре физиологии медицинского факультета университета г. Крагуевац (Сербия).

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Автором подробно произведено описание всех методик и технологий, использованных при выполнении научного исследования. Все результаты представлены рисунками, таблицами и сопровождаются пояснениями. Иллюстративный материал оформлен грамотно и четко, отражает полученные автором результаты исследования, имеет соответствующие комментарии.

В работе встречаются отдельные стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не оказывают значимого влияния на общее положительное впечатление от диссертационного исследования. Принципиальных замечаний нет.

Представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Заключение**

По своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Говорушкиной Наталии Станиславовны на тему «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии» представляет собой законченное, самостоятельно выполненное научное исследование, которое вносит существенный вклад в развитие патологической физиологии и фундаментальной медицины в целом. Представленная диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача в области патологической физиологии по определению влияния 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.

Диссертационная работа полностью соответствует Положению 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, предъявляемому к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология».

Отзыв о научно-практической значимости на диссертационную работу Говорушкиной Наталии Станиславовны «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии» обсужден и одобрен на заседании кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ, протокол № 6 от « 21 » апреля 2021 г.

Заведующий кафедрой общей патологии  
и патологической физиологии  
имени В.А. Фролова медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
доктор медицинских наук  
(14.03.03 – патологическая физиология), профессор

Благонравов  
Михаил  
Львович

Директор медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
доктор медицинских наук



Абрамов  
Алексей  
Юрьевич

Индекс	117198
Объект	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Город	Москва
Улица	Миклухо-Маклая
Дом	6
Телефон	8 (495) 787-38-03 (1216), 434-42-12, 434-66-82
e-mail	rector@rudn.ru, rudn@rudn.ru
Web-сайт	https:// www.rudn.ru