

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат Медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры патологии человека Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского

Диссертация «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии» выполнена на кафедре патологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Говорушкина Наталия Станиславовна, 1986 года рождения, гражданство РФ, окончила Витебский государственный медицинский университет в 2010 году по специальности лечебное дело.

В 2020 году прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук без освоения программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.03.03 патологическая физиология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2020 году в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

Научный руководители:

Болевич Сергей Бранкович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологии человека Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Яковлевич Владимир, д.м.н., профессор, декан Факультета медицинских наук Университета г.Крагуевац (Сербия)

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии» на заседании Межфакультетского Ученого совета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), протокол № 6 от 28 октября 2020г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 патологическая физиология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы.**

Диссертационная работа Говорушкиной Н.С. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований», номер государственной регистрации 01.2.006.06352;

- **Актуальность темы диссертационного исследования** обусловлена высокими показателями смертности пациентов с ишемической болезнью сердца, в патогенезе которой главную роль играет ишемия и реперфузия миокарда. В процессе реперфузии миокарда происходит активация окислительного стресса, в связи с чем в настоящее время большое внимание уделяется методам ишемического прекондиционирования и посткондиционирования миокарда и применением фармакологических кардиопротективных средств защиты миокарда. Вышеперечисленные аспекты наряду с неизученным влиянием NMDA рецепторов на миокард явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи;

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Говорушкиной Н.С., получены ею самостоятельно на базе Лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы (зав. проф. В Яковлевич) факультета медицинских наук университета г.Крагуевац (Сербия). Автор принимала непосредственное участие в подготовке изолированных сердец крысы для ретроградной перфузии по методу Лангендорфа. Соискатель проводил ретроградную перфузию изолированного сердца крысы, оценивала параметры гипоперфузии и реперфузии коронарных сосудов изолированного сердца крысы, а также функциональные показатели сердца крысы *in vivo*,

регистрацию уровня коронарного потока и частоты сердечных сокращений, проводила анализ свободнорадикальных показателей крови. Проведена статистическая обработка экспериментальных показателей животных с использованием статистических программ;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Автором проделана большая экспериментальная работа на 90 крысах Vistar Albino. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате исследования достаточного количества крыс с прекондиционированием и посткондиционированием агонистами NMDA рецепторов (глутаматом и глицином) и антагонистами NMDA рецепторов (МК-801 и мемантином). План исследования крыс соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (лабораторные журналы на каждого объекта исследования с результатами проведенных исследований (выписки из протоколов лабораторных исследований и др.); база данных);

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

- Впервые выявлено, что кардиодинамические параметры сердца, которое подвергалось двадцатиминутной ишемии с кондиционированием агонистами NMDA рецепторов (глутаматом и глицином) и последующей тридцатиминутной реперфузии, снижаются и не возвращаются к значениям, близким к начальным значениям, то есть не происходит адекватного их восстановления. Одновременно в данной группе значения показателей оксидативного стресса как в первую минуту, так и на тридцатой минуте реперфузии после двадцатиминутной ишемии увеличивались.
- Впервые обнаружено, что кардиодинамические параметры сердца, которое подвергалось двадцатиминутной ишемии с кондиционированием антагонистами NMDA рецепторов (МК-801 и мемантином) и последующей тридцатиминутной реперфузии, повышаются и возвращаются к значениям, близким к начальным значениям, то есть происходит адекватное их восстановление. Одновременно в данной группе значения показателей оксидативного стресса как в первую минуту, так и на тридцатой минуте реперфузии после двадцатиминутной ишемии снижались.
- Впервые зарегистрировано, что антагонисты NMDA рецепторов, в отличие от их агонистов вызывают повышение всех кардиодинамических показателей и снижение уровня оксидативного стресса;

- **Практическая значимость проведенных исследований**

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 патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, а также — для разработки и апробации методов патогенетической терапии и профилактики в

практической медицине для обеспечения кардиопротективного эффекта как при гипо- и реперфузии миокарда при них.

Теоретические представления о эффектах модуляции рецептора N-метил-D-аспартата в изолированном сердце, сформулированные в работе, могут использоваться в образовательном процессе медицинских вузов.;

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени** состоит в том, что они основаны на исследовании, впервые показавшем, что активация NMDA рецепторов (агонистами данных рецепторов) приводит к нарушению сократительной функции сердца и увеличению показателей оксидативного стресса. Антагонисты NMDA рецепторов увеличивают сократительную способность миокарда и снижают уровень оксидативного стресса, и таким образом, обладают кардиопротективным действием;

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**
Результаты исследований используются в работе кафедры физиологии факультета медицинских наук университета г. Крагуевац (Сербия), а также в учебном процессе на кафедрах патофизиологии и патологии человека ИКМ им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)** На заседании Локального этического комитета принято к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Эффекты модуляции рецепторов N-метил-D-аспартата в изолированном сердце крысы во время ишемии и реперфузии» (исполнитель – Говорушкина Наталия Станиславовна), выписка из протокола № 31-20 от 11.11.2020 г.;

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**
Диссертация соответствует специальности 14.03.03 патологическая физиология;

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 2 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (не менее 2):

1) **Govoruskina N**, Jakovljevic V, Zivkovic V, Milosavljevic I, Jeremic J, Bradic J, Bolevich S, Omarov IA, Djuric D, Radonjic K, Andjic M, Draginic N, Stojanovic A, Srejovic I. The Role of Cardiac N-Methyl-D-Aspartate Receptors in Heart Conditioning-Effects on Heart Function and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2020 Jul 16;10(7):E1065. doi: 10.3390/biom10071065.

2) **Govoruskina N.**, Srejovic I., Bolevich S., Bolevich S., Tachieva B., Omarov I., Jeremic J., Radonjic K., Jakovljevic V. The effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade on oxidative status in heart during conditioning maneuvers.

Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. 2019; 20 (4): 343-349.
DOI: 10.2478/sjecr-2019-0077.

3) **Н.С. Говорушкина**, С.Б. Болевич, В. Яковлевич, Б.И. Тачиева, С.С. Болевич, А.С. Орлова, М.А. Фокина, А.Б. Салтыков, Е.М. Морозова, Н.В. Самбурова, М.Н. Вуколова, Е.Б. Тезиков. Влияние соединения МК-801, глутамата и глицина через модуляцию N-метил-D-аспаратных рецепторов на изолированное сердце крысы Сеченовский вестник Т. 11, № 1, 2020 с.37-47.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) 4th CONGRESS OF PHYSIOLOGICAL SCIENCES OF SERBIA WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION:” CURRENT TRENDS IN PHYSIOLOGICAL SCIENCES: FROM CELL SIGNALS TO THE BIOLOGY OF AGING”, September 19-23, 2018, Faculty of Medicine, University of Nis, Nis, Republic of Serbia.

2) 45. ОКТОБАРСКИ ЗДРАВСТВЕНИ ДАНИ, СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОКРУЖНА ПОДРУЖНИЦА КРАГУЈЕВАЦ, Крагујевац, 29-30.10.2020. године.

3) СИМПОЗИЈУМ ЛАБОРАТОРИЈЕ ЗА КАРДИОВАСКУЛАРНУ ФИЗИОЛОГИЈУ ПОД НАЗИВОМ: „ЕФЕКТИ МОДУЛАЦИЈЕ N-МЕТИЛ-D-АСПАРАТАТНИХ РЕЦЕПТОРА У ИЗОЛОВАНОМ СРЦУ ПАЦОВА ТОКОМ ИСХЕМИЈЕ И РЕПЕРФУЗИЈЕ“. Факултет медицинских наука Университета Крагујевац (Србија) 28.08.2020. године.

Диссертација одговара захтевима чл. 19 Положења о присуждењу научних степени Университета и не садржи заимствованог материјала без савези на аутора.

Првична документација проверена и одговара материјалима, укљученима у диссертацију.

Диссертациона рађа Говорушкиној Наталиј Станиславовној «Ефекти модулације рецептора N-метил-D-аспартата у изолираном срцеу крысы во време ишемије и реперфузије» препоручује се за заштиту на соисканије научне степени кандидата медицинских наука по специјалности 14.03.03 патолошка физиологија.

Закључење пријато на заседању кафедре патологије човека Института клиничке медицине им. Н.В.Склифосовског.

Присутствовало на заседању 17 чел.

Резултати гласања: «за» – 17 чел., «против» – нет, «воздржалос» – нет, протокол № 3 од 26 новембра 2020 г.

Председајући на заседању

д.б.н., професор, професор

кафедре патологије човека

Института клиничке медицине

ФГАОУ ВО Први МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава Русије (Сеченовски Универзитет)



С.И. Воробьев