

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
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

Диссертационное исследование Н.С. Говорушкиной посвящено весьма актуальной теме – изучению кардиопротективного действия антагонистов NMDA-рецепторов. Вследствие ишемии сразу после развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в областях, лишенных кислорода и нутриентов, начинается процесс острого некроза кардиомиоцитов, что запускает межклеточный сигнальный каскад. Это приводит к острой воспалительной реакции, деградациии внеклеточного матрикса, образованию рубцовой ткани, дилатации желудочков и прогрессирующему ремоделированию сердечной ткани. Эти процессы в конечном итоге могут привести к развитию сердечной недостаточности. В это же время эндотелиоциты сосудов активируются в ответ на ишемическое повреждение, запуская ангиогенез, и тем самым способствуют восстановлению функциональной активности миокарда. Еще один критический процесс, который происходит сразу после ОИМ, - это острая воспалительная реакция в ответ на застой кровообращения. Провоспалительные факторы, такие как интерлейкин IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли и другие, высвобождаются эндотелиальными клетками под влиянием острой гипоксии. С одной стороны, воспалительная реакция способствует восстановлению функциональной активности миокарда, однако чрезмерно интенсивный или продолжительный воспалительный ответ ведет к усугублению повреждений миокарда. Таким образом, лечение, направленное на смягчение последствий интенсивного острого воспаления вместе с одновременным усилением репаративной роли провоспалительных факторов, имеет значительную ценность.

Окислительный стресс и повреждение митохондрий также являются определяющими аспектами повреждения миокарда при ОИМ. Реоксигенация после гипоксии вызывает резкое увеличение выработки активных форм кислорода (АФК), которое опосредуется НАДФН-оксидазой-4 (NOX-4) и не поддается контролю антиоксидантной системы организма. Снижение экспрессии NOX-4 и генерации АФК считается многообещающим подходом в терапии ОИМ.

Антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин, МК-801) в последнее время привлекают внимание научного сообщества благодаря своему терапевтическому потенциалу при инфаркте миокарда. Например, было

показано, что мемантин замедляет процессы ремоделирования миокарда за счет уменьшения некроза кардиомиоцитов, увеличения отношения массы сердца к массе тела и ингибирования перекисного окисления липидов. Кроме того, современные исследования показали, что среди пациентов, принимающих мемантин, частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была значительно ниже, что свидетельствует о его защитной роли в отношении кардиомиоцитов. Однако механизмы, участвующие в опосредованной антагонистами NMDA-рецепторов защите кардиомиоцитов, сложны и остаются не до конца понятными. Именно эти важные вопросы и нашли отражение в представленной работе.

Н.С. Говорушкина впервые был проведен комплексный анализ влияния агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов на кардиодинамические параметры сердца и показатели оксидативного стресса у крыс. Установлено, что применение антагонистов NMDA-рецепторов у крыс сопровождается кардиопротективным эффектом на фоне снижения биомаркеров окислительного стресса, тогда как на фоне применения агонистов наблюдается противоположный эффект.

Степень новизны научных данных и положений можно оценить как высокую. Важным аспектом проведенного исследования является широта охвата темы исследования – целый ряд вопросов, изученных автором исследования, ранее не изучался или оценивался лишь поверхностно. В частности, большой клинический интерес представляют главы, посвященные антиоксидантным свойствам антагонистов NMDA-рецепторов. Выводы данной части работы могут быть интересны при планировании дальнейших отечественных и зарубежных исследований.

В целом, работа является качественно проведенным лабораторным исследованием. Получены важные фундаментальные результаты, которые являются рекомендациями для дальнейших клинических исследований. Работа Говорушкиной Натальи Станиставовны выполнена на высоком научно-методическом уровне, в ней представлено достаточное количество наблюдений, четко сформулированы цель и задачи, проведен тщательный анализ полученных данных с их адекватной статистической обработкой. Количество обследованных животных, объем проведенных исследований, методы обработки полученных данных достаточны для получения достоверных результатов. Сделанные автором выводы хорошо обоснованы и отражают поставленные задачи. Работа построена логично, материал хорошо структурирован, изложен последовательно, в границах, четко обозначенных наименованием соответствующих разделов.

В автореферате отражено основное содержание диссертационной работы, выводы и положения, выносимые на защиту.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Н.С. Говорушкиной 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 14.03.03 Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, имеющей большое научное значение. По актуальности решаемых задач, объему и уровню научных исследований, практической значимости, работа Н.С. Говорушкиной 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 Патологическая физиология.



Ústav experimentálnej medicíny
Slovenskej akadémie vied
Dubravská cesta 9
841 04 Bratislava 4
13

Prof. Olga Pechanova, PhD, DSc.
Director, Centre of Experimental Medicine, Slovak Academy of Sciences