

Masanori Aikawa, M.D., Ph.D.

*Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School;
Yoshihiro Miwa Associate Chair & Founding Director,
Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences
Principal Investigator, Center for Excellence in Vascular Biology
Cardiovascular Division & Channing Division of Network Medicine
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital*

*3 Blackfan St., CLSB, Floor 17
Boston, Massachusetts 02115
Phone: 617.730.7777 (Office)
617.730.7799 (Administrator)
Facsimile: 617.730.7791
E-mail: maikawa@bwh.harvard.edu*

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 на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 Патологическая
физиология**

Повреждение клеток при ишемии и реперфузия задних отделов сердца, опосредованные окислительным стрессом и перегрузкой кальцием, приводят к некрозу и/или апоптозу и нарушению сердечной деятельности. Патогенез поражения при ишемии миокарда имеет множество механизмов. В настоящее время детально охарактеризованы анатомические изменения и биохимические маркеры ишемического повреждения клеток миокарда и их некроза. При ишемии миокарда развиваются сердечная дисфункция и потеря энергетических субстратов, что приводит к генерации активных форм кислорода, высокий уровень которых может вызывать различные аномалии деятельности кардиомиоцитов и их гибель.

Хотя последними исследованиями была подтверждена способность агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов изменять сердечный ритм и модулировать тяжесть постишемической реперфузии, молекулярные механизмы кардиопротекции и фармакологические свойства антагонистов NMDA-рецепторов сердца остаются малоизученными. Дисфункция митохондрий рассматривается как один из механизмов повреждения миокарда после гиперактивации NMDA-рецепторов. Кальциевая перегрузка кардиомиоцитов, как полагают, участвует в их патологических ответах на стимуляцию их высокими дозами агонистов NMDA-рецепторов.

Имеются данные о том, что субъединица GluN2B NMDA-рецептора может образовывать комплекс с рианодиновым рецептором RyR2 в сердце. Утверждается, что этот комплекс реагирует на механическую стимуляцию, что потенциально может позволить ему активировать механочувствительную активность сердечных NMDA-рецепторов, связанную с сократительной функцией миокарда.

Поэтому столь важны разработка и внедрение в широкую медицинскую практику эффективных методов терапии пациентов с ишемической болезнью сердца, чему и посвящено предпринятое диссертационное исследование.

Работа является остро актуальной и одна из первых посвящена детальному анализу влияния агонистов и антагонистов NMDA-рецепторов на сердечно-сосудистую систему.

Впервые с использованием современных методов исследования проведена детальная оценка влияния глицина, глутамата, МК-801 и мемантина на кардиодинамические показатели миокарда, коронарный поток и оксидативный стресс изолированного сердца крыс при ишемии и реперфузии. Обращает на себя внимание раздел, посвященный изучению данных препаратов на показатели сократительной функции сердца у крыс: максимальная и минимальная скорость изменения давления в левом желудочке, систолическое и диастолическое давление в левом желудочке, частота сердечных сокращений и др.) в связи с возможностью использования данных результатов в дальнейшем при планировании клинических исследований в данной области. В мировой литературе все большее внимание уделяется изучению роли NMDA-рецепторов в работе сердечно-сосудистой системы, однако в отечественной практике данная научная работа является в значительной мере пионерской и задает вектор развития клинических исследований в этой области.

Однако представляется, что наибольшее клиническое значение имеет раздел исследования, посвященный влиянию вышеперечисленных препаратов на антиоксидантную активность факторов крови. В доступных для изучения ресурсах имеется незначительное число исследований и публикаций, посвященных их влиянию на индекс перекисного окисления липидов, супероксид-анион-радикал и перекись водорода. Акцент на данных аспектах отличает данную работу от других исследований и делает его высоко актуальным. Работа выполнена на достаточном лабораторном материале - 90 крыс

(9 групп по 10 животных), исследования на которых проводились в Сербии в Лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы факультета медицинских наук города Крагуевац. Обоснованность и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, базируется на комплексе современных методов исследования и соответствует решению поставленных задач. Используемые методы статистической обработки корректны, современны и адекватны.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, хорошо иллюстрирован рисунками и таблицами. Выводы и аргументированы и логично вытекают из поставленных задач и полученных результатов исследований. Основные положения диссертационной работы опубликованы в 3 научных работах.

Таким образом, автореферат диссертационной работы Н.С. Говорушкиной 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 14.03.03 Патологическая физиология, является актуальным и законченным научно-исследовательским трудом, имеющим большое научное и практическое значение. Диссертация Н.С. Говорушкиной соответствует Положению о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономно 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.


Masanori Aikawa, MD, PhD

Yoshihiro Miwa Associate Chair & Founding Director

Center for Interdisciplinary Cardiovascular Sciences

Principal Investigator, Center for Excellence in Vascular Biology

Brigham and Women's Hospital

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School

May 5, 2021