

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора Кошелева Владимира Борисовича на диссертационную работу Мирошкиной Ирины Александровны «Оценка кардиопротективных свойств фабомотизола на моделях инфаркта миокарда и алкогольной кардиомиопатии», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Характерное для современного индивидуума ускорение темпа жизни, информационные перегрузки, социальный стресс и т.д. зачастую способствуют возникновению пограничных форм нервно-психических, в том числе фобических расстройств, которые отягощают и/или инициируют развитие сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим диссертационная работа Ирины Александровны Мирошкиной, посвященная изучению кардиопротективной активности отечественного анксиолитика фабомотизола, представляется своевременной и актуальной, поскольку создает фундаментальную базу для расширения показаний к клиническому применению препарата. Потребность в подобных лекарственных средствах достаточно высока – согласно статистическим данным около 15% пациентов кардиологических отделений страдают кардионеврозами и/или кардиофобиями.

Научная новизна

Автор диссертационной работы впервые продемонстрировала на трансляционных моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии морфологические особенности кардиопротекторного действия фабомотизола, изучила возможные молекулярные и генотоксикологические механизмы, лежащие в основе антиишемической и антиаритмической активности препарата.

Научно-практическая значимость

Впервые было показано, что систематическая терапия фабомотизолом в условиях экспериментальной коронарогенной и некоронарогенной патологии улучшает морфофункциональное состояние кардиомиоцитов, снижает интенсивность патологического ремоделирования желудочков сердца, что в конечном итоге способствует нормализации функциональной активности миокарда. Впервые на трансляционных моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии исследованы молекулярные механизмы, лежащие в основе кардиопротективного действия препарата. Впервые проведена оценка возможного влияния фабомотизола на уровень поврежденности ДНК в кардиомиоцитах у животных с патологией сердца.

Данные, полученные автором, представляют собой основание для постановки вопроса о возможности применения фабомотизола для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации

Результаты исследования получены с помощью широкого набора адекватных современных методов, с использованием современного оборудования. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием общепринятых в медико-биологических исследованиях методов математической статистики. Сделанные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам диссертационной работы.

Общая характеристика работы

Диссертация имеет классическое построение, состоит из введения, основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Основная часть включает такие главы, как обзор литературы,

материалы и методы исследований, результаты собственных исследований. В списке литературы представлен 271 источник, из них 64 отечественных и 207 зарубежных работ.

Во введении указаны актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту. Перечислены научные конференции и съезды, на которых автором были представлены основные результаты работы.

В главе «Обзор литературы» изложены и структурированы современные представления о роли сигма-1-рецепторов в регуляции деятельности сердца. Постановка такой задачи связана с тем, что, согласно современным представлениям, известные кардиотропные эффекты фабомотизола во многом связаны с его агонистическим влиянием на сигма-1-рецепторы. Обзор литературы включает такие подразделы, как структура сигма-1 рецепторов, внутриклеточная локализация и транслокация сигма-1 рецепторов, роль сигма-1 рецепторов в регуляции функциональной активности кардиомиоцитов, влияние блокады сигма-1 рецепторов на функциональную активность сердца, роль сигма-1 рецепторов в кардиопротекции, влияние фабомотизола на систему кровообращения.

В главе «Материалы и методы» описаны модели острой и подострой ишемии миокарда, методики трансляционных моделей хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии, использованные материалы и оборудование. Автором представлено описание стандартного изготовления гистологических препаратов, метода ПЦР в реальном времени для молекулярно-биологических исследований, определения порога электрической фибрилляции желудочков сердца у крыс, метода ДНК-комет для генотоксикологических исследований.

В главе «Результаты собственных исследований» автором приведены данные оценки морфологических особенностей кардиопротективного

действия фабомотизола у крыс с острой и подострой ишемией миокарда, хронической сердечной недостаточностью, алкогольной кардиомиопатией. Представлены результаты исследования возможных молекулярных механизмов кардиопротекторного действия фабомотизола в условиях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии. Представлены результаты оценки влияния фабомотизола на электрическую стабильность миокарда у крыс с алкогольной кардиомиопатией. Приведены данные о влиянии препарата на поврежденность ДНК у крыс с инфарктом миокарда, а также с алкогольной кардиомиопатией. В условиях алкогольной кардиомиопатии кардиопротективное действие препарата было исследовано в сравнении с р-FOX ингибитором триметазидином. Автором проведено обсуждение полученных результатов, сопровождающееся ссылками на современные литературные источники.

Выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами диссертационной работы, однако следовало бы поменять местами выводы 3 и 4. Практические рекомендации являются логичным следствием полученных результатов.

Автореферат даёт полное представление о структуре и содержании исследования, соответствует положениям диссертационной работы, оформлен в соответствии с существующими требованиями.

Полученные результаты опубликованы в 29 научных трудах (11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 4 статьи в журнале, входящем в РИНЦ, 13 тезисов докладов в материалах научных конференций, а также 1 патент РФ).

Критические замечания и вопросы по диссертации

В тексте диссертации встречаются опечатки и незначительные стилистические погрешности, которые не снижают достоинств работы.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

- К каким биологическим эффектам приведет увеличение экспрессии генов сигма-1-рецепторов в кардиомиоцитах, наблюдаемое у животных с хронической сердечной недостаточностью в ответ на курсовую терапию фабомотизолом?

- Чем обусловлена электрическая нестабильность кардиомиоцитов при алкогольной кардиомиопатии? На какие из этих или других механизмов действует фабомотизол так, что результатом этого действия является восстановление электрической стабильности кардиомиоцитов?

- Как, по-вашему, эффекты фабомотизола, хотя бы частично, могут быть обусловлены влиянием на сердце через центральную нервную систему?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мирошкиной Ирины Александровны «Оценка кардиопротективных свойств фабомотизола на моделях инфаркта миокарда и алкогольной кардиомиопатии» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной научной задачи – исследование кардиопротективного действия фабомотизола на моделях, воспроизводящих коронарогенную и некоронарогенную патологию миокарда, что имеет важное значение для возможного расширения показаний к применению препарата в клинической практике.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям представленная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Мирошкина Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой
физиологии и общей патологии
факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова
д.б.н. проф.

Кошелев В.Б.

«28» декабря 2022 г.

119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 27 к.1; тел.: +7(495) 932-88-14
e-mail: info@fbm.msu.ru

Подпись Кошелева В.Б. заверяю:

Ученый секретарь
факультета фундаментальной медицины
МГУ имени М.В. Ломоносова
к.э.н.



Тарасова Е.В.