

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН
Чурина Алексея Александровича 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

В Российской Федерации в результате существенного улучшения качества медицинской помощи в период 2014 – 2019 г.г. отмечалась позитивная тенденция в плане снижения инвалидизации и летальности от болезней системы кровообращения (в среднем на 16 872 случая ежегодно). Однако на фоне коронавирусной инфекции положительная динамика нивелировалась. По данным Минздрава РФ за январь–октябрь 2020 года смертность от болезней системы кровообращения составила 620,7 на 100 тыс. населения, что на 6,6% выше, чем за аналогичный период 2019 года. В силу указанных обстоятельств, актуальным представляется поиск оригинальных инновационных кардиотропных лекарственных средств, а также расширение показаний к применению в клинике уже известных лекарственных средств. Последнему посвящена диссертационная работа Ирины Александровны Мирошкиной, в которой автор изучает механизмы кардиопротективного действия отечественного анксиолитика фабомотизола, для которого ранее была продемонстрирована антиаритмическая и антиишемическая активности.

Научная новизна

В диссертационной работе И.А. Мирошкиной, выполненной на трансляционных моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии, впервые показано:

– способность фабомотизола препятствовать нарушению структурной целостности кардиомиоцитов и развитию постинфарктного ремоделирования сердца в условиях острой и подострой ишемии у крыс;

– способность фабомотизола в условиях хронической сердечной недостаточности у крыс улучшать морфофункциональное состояние кардиомиоцитов, способствовать обратному ремоделированию миокарда и уменьшать экспрессию генов ангиотензиновых рецепторов I типа, вазопрессиновых рецепторов I типа, регуляторных белков Erac2;

– способность фабомотизола в условиях сформировавшейся алкогольной кардиомиопатии у крыс сохранять структуру кардиомиоцитов, уменьшать интенсивность жировой дистрофии миокарда и степень патологического ремоделирования желудочков сердца, а также восстанавливать электрическую стабильность кардиомиоцитов;

– способность фабомотизола в условиях сформировавшейся алкогольной кардиомиопатии уменьшать экспрессию генов ключевых рецепторов и белков (IP3R2, RyR2, CaM, Erac1 и Erac2), ответственных за регуляцию ритмической активности кардиомиоцитов;

– способность фабомотизола на моделях ишемии миокарда и алкогольной кардиомиопатии уменьшать степень повреждения ДНК.

Научно-практическая значимость

На моделях коронарогенной и некоронарогенной патологии сердца были изучены морфологические особенности и молекулярные механизмы кардиопротекторного действия анксиолитика фабомотизола. Показана способность препарата восстанавливать электрическую стабильность кардиомиоцитов, а также уменьшать поврежденность ДНК у животных с экспериментальной патологией сердца. Результаты, полученные в ходе диссертационной работы, могут быть использованы для расширения показаний к применению фабомотизола в клинической практике в качестве кардиотропного лекарственного средства.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации

Эксперименты проведены в достаточном объёме, с использованием современного оборудования и хорошо воспроизводимых адекватных методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием общепринятых методов математической статистики. В разделе, содержащем обсуждение результатов, полученные данные сопоставляются с современными литературными источниками. Адекватная статистическая обработка и достаточный объём материала позволили автору получить достоверные результаты и сформулировать обоснованные выводы.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа составлена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследований», главы, посвященной результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, который включает 271 источник (из них 64 отечественных и 207 зарубежных). Работа изложена на 173 страницах машинописного текста и содержит 48 рисунков и 8 таблиц.

В разделе «Введение» рассмотрена актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, указаны научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В разделе «Обзор литературы» подробно рассматриваются современные данные о структуре, внутриклеточной локализации и транслокации, а также биологической роли сигма-1-рецепторов (σ_1 -R). В достаточном объёме охарактеризовано участие σ_1 -R и их антагонистов в регуляции функциональной активности сердца. Отдельно рассматриваются полученные ранее данные о воздействии на систему кровообращения фабомотизола как агониста σ_1 -R.

В разделе «Материалы и методы исследований» подробно описаны методики воспроизведения коронарогенной и некоронарогенной патологии миокарда, материально-техническое оснащение, морфологические,

электрофизиологические, молекулярные и генотоксикологические методы исследования. Также указаны методы статистического анализа полученных экспериментальных данных.

В разделе «Результаты собственных исследований» подробно изложены данные оценки морфологических особенностей кардиопротективного действия фабомотизола у крыс с острой и подострой ишемией миокарда. Приведены результаты изучения морфологических особенностей и молекулярных механизмов кардиопротективного действия фабомотизола в условиях хронической сердечной недостаточности, а также влияния препарата на поврежденность ДНК у крыс с коронарогенным повреждением миокарда. Далее подробно изложены результаты оценки влияния фабомотизола на морфологическую картину, электрическую стабильность миокарда и поврежденность ДНК в кардиомиоцитах у крыс с алкогольной кардиомиопатией в сравнении с триметазидином. Изучены возможные молекулярные механизмы кардиопротективного действия фабомотизола в условиях алкогольной кардиомиопатии. Работа подробно проиллюстрирована рисунками и таблицами. Также в этом разделе изложено обсуждение полученных результатов и их сопоставление с литературными данными.

В разделе «Заключение» в кратком виде приводятся основные результаты работы. Выводы представляют собой обобщенные результаты исследования, соответствуют поставленным задачам диссертационной работы.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Положения о присуждении ученых степеней (пункт 25), соответствует разделам и положениям диссертации.

Основные результаты диссертации отражены в 29 научных работах, включающих 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 4 статьи в журналах, входящих в

РИНЦ, 1 авторское свидетельство РФ, 13 тезисов материалов научных конференций и съездов.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Существенных замечаний к диссертации и проведенному исследованию нет. Оценивая выполненную работу положительно, хотелось бы обратить внимание на некоторые вопросы дискуссионного плана:

Вопросы.

1. В работе убедительно показано наличие кардиопротективной активности у анксиолитика фабомотизола. В качестве анксиолитика препарат широко применяется в клинике. Имеются ли клинические сообщения о наличии у препарата кардиопротективной активности, и, если имеются, в чем она проявляется?

2. По результатам проведенного исследования выявлено, что фабомотизол восстанавливает в миокарде количество клеток с сильно поврежденной ДНК и данный эффект препарата трактуется как его способность активировать репаративные процессы в сердечной мышце. В связи с этим, существует ли описание подобного эффекта у других лекарственных средств?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мирошкиной Ирины Александровны на тему: «Оценка кардиопротективных свойств фабомотизола на моделях инфаркта миокарда и алкогольной кардиомиопатии» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи – изучению особенностей и механизмов кардиопротективного действия фабомотизола на моделях коронарогенной и некоронарогенной патологии миокарда, что имеет важное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

По научной новизне, актуальности, качеству и методологическому уровню выполненных исследований, практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в ред. от 26.09.2022, № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Мирошкина Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», доктор медицинских наук, профессор РАН

Чурин Алексей Александрович

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ
Тел./факс: (382-2) 41-83-75
E-mail: churin_aa@pharmso.ru

Подпись Чурина А.А. заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук



Хитринская Ирина Юрьевна

«27» декабря 2022 г.