

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России
Академик РАН, профессор, д.м.н.
Бойцов Сергей Анатольевич



_____ 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации **Мирошкиной Ирины Александровны** на тему: **«Оценка кардиопротективных свойств фабомотизола на моделях инфаркта миокарда и алкогольной кардиомиопатии»**, представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельностью

Поиск инновационных кардиотропных лекарственных средств и фармакологическое изучение особенностей их кардиопротективного действия является актуальной задачей. Не менее актуальной задачей является расширение показаний к применению в клинике уже известных лекарственных средств.

Синтезированный и фармакологически изученный в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» оригинальный анксиолитик фабомотизол обладает сложным механизмом действия и, помимо анксиолитической, проявляет антиаритмическую и антиишемическую активность, что дает основание говорить о потенциальной возможности его применения в кардиологической клинике, особенно у пациентов, у которых заболевания сердечно-сосудистой системы протекают на фоне фобических расстройств.

В силу сказанного диссертационная работа Мирошкиной Ирины Александровны, посвященная изучению особенностей и механизмов кардиопротективного действия фабомотизола, представляется актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Мирошкиной Ирины Александровны впервые показано, что на моделях острого и подострого инфаркта миокарда фабомотизол в дозе 15 мг/кг при внутрибрюшинном введении в течение 15 дней значительно уменьшает размеры зоны некроза, стимулирует ангиогенез в перинфарктной зоне, способствует сохранению структуры кардиомиоцитов, препятствует развитию ремоделирования левого желудочка сердца. Автором впервые выявлены морфологические особенности кардиопротективного действия фабомотизола в экспериментах, проведенных на трансляционных моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии. Впервые показано, что фабомотизол, как и триметазидин, в условиях алкогольной кардиомиопатии снижает интенсивность жировой дистрофии миокарда, способствует восстановлению структурной целостности кардиомиоцитов и уменьшает степень патологического ремоделирования сердца, а также, в отличие от триметазида, восстанавливает электрическую стабильность кардиомиоцитов.

С помощью молекулярных методов исследования впервые показано, что фабомотизол в условиях хронической сердечной недостаточности снижает экспрессию генов ангиотензиновых рецепторов 1-го типа, вазопрессиновых рецепторов 1-го типа, регуляторных белков Ерас2, а также повышает уровень экспрессии генов σ_1 -R в кардиомиоцитах. В условиях алкогольной кардиомиопатии фабомотизол подавляет в кардиомиоцитах экспрессию генов инозитол-трифосфатных рецепторов 2-го типа, рианодиновых рецепторов 2-го типа, регуляторных белков Ерас1 и Ерас2, кальмодулина (CaM).

В диссертационной работе впервые показана способность фабомотизола снижать выраженность ДНК-повреждений в кардиомиоцитах животных с инфарктом миокарда и алкогольной кардиомиопатией.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Научная значимость результатов:

Теоретическая значимость работы обусловлена морфологическим подтверждением кардиопротекторного действия фабомотизола на моделях острого и хронического коронарогенного, а также некоронарогенного повреждения миокарда. Полученные данные о влиянии на экспрессию генов рецепторов и регуляторных белков в кардиомиоцитах в условиях экспериментальной патологии миокарда расширяют представления о молекулярных механизмах кардиопротекторного действия фабомотизола.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что результаты исследования могут составить основу для расширения показаний применения фабомотизола в клинической практике.

Структура и содержание работы

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (обзора литературы, материалов и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 271 источник, в том числе 64 отечественных и 207 зарубежных публикаций. Работа изложена на 173 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц и 48 рисунков.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены современные данные о структуре и биологической роли сигма-1-рецепторов ($\sigma 1$ -R), которые в настоящее время рассматриваются, как универсальный, эволюционно сложившийся «ремонтный» комплекс клетки. Подробно изложено участие $\sigma 1$ -R в регуляции

функциональной активности кардиомиоцитов, а также их роль в кардиопротекции. Приведены также результаты исследований о влиянии фабомотизола на систему кровообращения.

Во второй главе представлены материалы, а также морфологические, молекулярные, электрофизиологические и генотоксикологические методы проведенной работы с их подробным описанием. Указаны методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе приведены результаты исследований и их обсуждение: оценка морфологических особенностей кардиопротективного действия фабомотизола у крыс с острой и подострой ишемией миокарда, хронической сердечной недостаточностью, а также с алкогольной кардиомиопатией. Представлены также результаты исследований молекулярных механизмов действия препарата у крыс с хронической сердечной недостаточностью и алкогольной кардиомиопатией; оценка влияния фабомотизола на порог электрической фибрилляции сердца у крыс с алкогольной кардиомиопатией; оценка влияния фабомотизола на уровень поврежденности ДНК в миокарде у крыс с коронарогенной и некоронарогенной патологией сердца. Работа подробно проиллюстрирована 8 таблицами и 48 рисунками.

Все численные данные корректно обработаны с использованием методов современной статистики, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам и положениям диссертационной работы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 4

статьи в журнале, входящем в РИНЦ, 1 патент РФ и 13 тезисов докладов в материалах научных конференций и съездов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Мирошкиной Ирины Александровны могут быть использованы для дальнейших доклинических и клинических исследований фабомотизола с целью расширения показаний его применения в клинической практике.

Замечания к работе

В диссертации и автореферате имеются стилистические погрешности и опечатки. Принципиальных замечаний по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Мирошкиной Ирины Александровны на тему: «Оценка кардиопротективных свойств фабомотизола на моделях инфаркта миокарда и алкогольной кардиомиопатии», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – характеристики особенностей и механизмов кардиопротективного действия фабомотизола на трансляционных моделях, воспроизводящих коронарогенную и некоронарогенную патологию миокарда, что представляет важное значение для фармакологии и клинической фармакологии.

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 диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Мирошкина Ирина Александровна заслуживает присуждения учёной степени кандидата

биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании лаборатории лекарственной токсикологии НИИ экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, протокол заседания № 1 от 12 декабря 2022 года.

Руководитель лаборатории лекарственной токсикологии
НИИ экспериментальной кардиологии
имени академика В.Н. Смирнова
ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России
д.м.н., профессор



Арзамасцев Евгений Вениаминович

Директор НИИЭК
имени академика В.Н. Смирнова
ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор



Парфенова Елена Викторовна

Подпись проф. Е.В. Арзамасцева
и проф. Е.В. Парфеновой заверяю
Ученый секретарь
НИИ экспериментальной кардиологии
имени академика В.Н. Смирнова
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
д.м.н.



Плеханова Ольга Сергеевна

121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; телефон +7 (495) 150-44-19, 8-800-707-44-19;
info@cardioweb.ru