

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»,  
профессор РАН, д.б.н.

Лебедев Игорь Николаевич



28» август 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертации Ионовой Екатерины Олеговны на тему: «Возможности эхокардиографии при изучении эффектов фармакологических средств на ремоделирование и инотропную функцию на моделях патологии миокарда у крыс», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

#### Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире. Согласно результатам систематического метаанализа «Global Burden of Disease Study», оценившего глобальную региональную и национальную летальность по 282 причинам смерти в 195 странах мира за период 1980-2017 год, ежегодная летальность от ССЗ в мире превышает 17 миллионов случаев. Как следует из материалов этого анализа, за десятилетие, предшествующее 2017 году, число людей, умирающих от ССЗ, увеличилось на 21%. Аналогичная тенденция наблюдается и в Российской Федерации. Одной из значимых причин снижения качества жизни и высокой летальности является патологическое ремоделирование миокарда, ведущее, в том числе к развитию хронической

сердечной недостаточности. При фармакотерапии данного состояния используются лекарственные препараты с различным механизмом действия (диуретики, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и т.д.), которые, однако, в полной мере не решают проблему. Кроме того, лекарственные средства, препятствующие патологическому ремоделированию миокарда практически отсутствуют. Успех доклинической стадии исследования при разработке лекарственных препаратов связан как с поиском фармакологически активных молекул, так и с разработкой клинически адекватных моделей патологий и использованием высокоинформативных методов оценки состояния организма. Метод эхокардиографии, широко распространенный в клинической практике, редко применяется в экспериментальных исследованиях. В «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Москва, 2012) эхокардиография упоминается только в разделе, касающемся изучения диабетической кардиомиопатии.

Таким образом, проведенные Ионовой Е.О. в рамках диссертационной работы исследования являются своевременными и касаются решения актуальных для экспериментальной фармакологии задач.

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

В диссертационной работе Е.О. Ионовой впервые в модельных экспериментах, воспроизводящих острейшую фазу инфаркта миокарда, прослежена взаимосвязь между величиной фракции выброса (инотропной функцией) левого желудочка сердца и риском возникновения фибрилляции сердца. Кроме того, впервые на трансляционной модели хронической сердечной недостаточности показана высокая эффективность курсовой терапии фабомотизолом. Впервые на трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии получены данные, свидетельствующие о наличии высокой кардиопротективной активности у р-FOX ингибитора триметазидина и



анксиолитика фабомотизола. Впервые в ряду бензоиламино(фенилсульфонил)-замещенных циклических аминокислот выявлено соединение 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил} сульфонил-L-пролин, которое по своей способности препятствовать ремоделированию левого желудочка сердца в острейшую фазу инфаркта миокарда не уступает эталонному блокатору металлопротеиназ 2 и 9 типов доксициклину.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации**

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы Е.О. Ионовой подтверждается большим объемом проанализированной и обобщенной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, корректным использованием современных высокотехнологичных методов исследования, адекватных методов статистической обработки полученных результатов и грамотно сформулированными выводами.

### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности**

Указанная область научных исследований соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно пунктам: 2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний; 5. Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*; 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

## **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

### ***Научная значимость результатов:***

Данные о наличии положительной взаимосвязи между величиной фракции выброса левого желудочка сердца и риском возникновения фибрилляции сердца в острейшую фазу инфаркта миокарда дополняют фундаментальные представления о патогенезе этого патологического процесса. Результаты изучения активности фабомотизола в модельных экспериментах, воспроизводящих хроническую сердечную недостаточность, свидетельствуют о наличии кардиопротективной активности. Разработанные трансляционные модели постинфарктной хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии позволяют дополнить существующие представления о патогенезе этих заболеваний.

### ***Практическая значимость***

Результаты исследований, свидетельствующие о наличии у анксиолитика фабомотизола кардиопротективной активности, могут в дальнейшем быть использованы для решения вопроса о возможности расширения показаний к применению препарата в клинике.

Внедрение в повседневную практику разработанных трансляционных моделей постинфарктной хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии у крыс, где метод эхокардиографии играет роль ключевого диагностического инструмента, позволит ускорить и удешевить проведение доклинических фармакологических исследований, направленных на создание оригинальных инновационных кардиотропных лекарственных средств, обладающих положительным инотропным действием и препятствующих развитию и/или корригирующих патологическое ремоделирование левого желудочка сердца.

Научно-практическая значимость подтверждается 4 патентами на изобретения РФ.



## Структура и содержание работы

Диссертационная работа Е.О. Ионовой изложена на 182 страницах текста, форматированного по ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Диссертация построена по традиционному плану и 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 311 источник, в том числе 62 отечественных и 249 зарубежных публикаций. Работа изложена на 182 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и 28 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 приведены данные о современных подходах к фармакологической коррекции патологического ремоделирования сердца. На основании анализа литературных данных автор приходит к обоснованному заключению о том, что несмотря на повсеместное внедрение в широкую медицинскую практику самых эффективных на современном этапе лекарственных средств: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -блокаторов, антагонистов рецепторов альдостерона и т.д., – существенные успехи в профилактике/лечении этой патологии не достигнуты.

Из обзора литературы логично вытекают цели и задачи исследования.

Во второй главе «Материалы и методы» автор подробно излагает современные методические приемы, с помощью которых решались поставленные задачи исследования; детально характеризует организацию самих исследований и подробно описывает использованные ею модели

патологии. Также в этом разделе приведено описание современных методов статистической обработки материалов, позволивших Е.О. Ионовой объективно оценить полученные ею данные.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» приведены результаты исследований и их обсуждение. Этот раздел диссертационной работы логично начинается с описания валидации использованной техники эхокардиографии. Далее автор излагает возможности эхокардиографии при проведении острых фармакологических тестов, а затем переходит к описанию возможностей эхокардиографии при проведении модельных фармакологических экспериментов, воспроизводящих коронарогенную и некоронарогенную патологию миокарда. Помимо этого, в этом разделе приводятся данные о том, что эхокардиографическое исследование может быть использовано в качестве базового инструмента при разработке трансляционных моделей коронарогенной и некоронарогенной патологии миокарда.

В разделе «Заключение» автор обобщает полученные результаты и приходит к обоснованному заключению о том, что неинвазивный метод эхокардиографии, характеризующий размеры, объемы и инотропную функцию левого желудочка сердца, может с успехом использоваться в качестве основного подхода к оценке наличия/отсутствия моделируемой патологии, что в существенной мере оптимизирует и удешевляет хронические модельные эксперименты. Разработанные трансляционные модели постинфарктной хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии позволяют не только изучать тонкие механизмы, лежащие в основе этих патологических процессов, но и создают фундаментальную базу для поиска и доклинического фармакологического изучения новых оригинальных кардиотропных лекарственных средств, обладающих положительным инотропным действием и препятствующих развитию и/или корригирующих патологическое ремоделирование левого желудочка сердца.



Работа подробно проиллюстрирована 17 таблицами и 28 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 диссертационной работы Екатерины Олеговны Ионовой содержит исчерпывающую и хорошо иллюстрированную информацию. Автореферат диссертации отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам и положениям диссертационной работы.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 51 научная работа, из них 20 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 статьи в журнале, входящем в РИНЦ, 4 патента РФ и 24 тезиса докладов в материалах научных конференций и съездов.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы Ионовой Екатерины Олеговны, свидетельствующие о наличии у фабомотизола кардиопротективной активности, могут в дальнейшем быть использованы для решения вопроса о возможности расширения показаний к применению препарата в клинике.

### **Замечания к работе**

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

В плане дискуссии хотелось бы получить ответ на следующий вопрос:

1. В результатах, представленных в диссертации кардиопротективное действие фабомотизола доказано с использованием

метода эхокардиографии. Автор, в обсуждении полученных результатов, исходя из теоретических предпосылок связывает данный эффект с влиянием препарата на  $\sigma_1$  рецептор. Существуют какие-либо экспериментальные данные на основании которых можно заключить, что действие фабомотизола на модели алкоголь-обусловленного повреждения миокарда реализуется именно через данный тип рецепторов, а ни каким-либо иным путем?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Ионовой Екатерины Олеговны на тему: «Возможности эхокардиографии при изучении эффектов фармакологических средств на ремоделирование и инотропную функцию на моделях патологии миокарда у крыс», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – определения возможностей метода эхокардиографии на мелких лабораторных животных при проведении острых и хронических экспериментов по оценке влияния фармакологических средств на инотропную функцию и ремоделирование сердца.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям представленная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 18.03.2023 г., № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор ИONOBA Екатерина Олеговна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.



Отзыв обсуждён на заседании лаборатории фармакологии кровообращения НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, протокол заседания № 6 от 18 августа 2023 г.

Отзыв составил:

Заведующий лабораторией фармакологии кровообращения 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



Алиев Олег Ибрагимович

Адрес: 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

Телефон: 8(3822)51-33-06,

e-mail: center@tnimc.ru

Подпись Алиева Олега Ибрагимовича заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ

к.б.н.

« 28 » августа 2023 г.



Алиевская И.Ю.