

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук Чомахидзе Петра Шалвовича на диссертационную работу Екатерины Олеговны Ионовой «Возможности эхокардиографии при изучении эффектов фармакологических средств на ремоделирование и инотропную функцию на моделях патологии миокарда у крыс», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Болезни системы кровообращения (БСК) в структуре заболеваемости населения занимают лидирующее положение и, к сожалению, характеризуются устойчивым ростом, то же касается и летальности от БСК. В РФ рост относительного показателя общей заболеваемости населения БСК (на 100 тыс. взрослого населения) за период с 2014 по 2018 г составил 8,5%. При этом первичная заболеваемость БСК возросла на 15,9%. Ежегодная смертность населения в РФ от БСК колеблется в пределах 53 – 57 %, и почти 20 % из этого числа умирают в трудоспособном возрасте. В абсолютных цифрах летальность от БСК в РФ составляет \approx 2,3 млн. человек, что в пересчёте на 100 тыс. населения в 2 раза больше, чем в странах Европы и в США, и в 1,5 раза больше, чем в среднем показателе в мире.

Патологическое ремоделирование сердца является одной из основных причин летальности от БСК, в том числе и от хронической сердечной недостаточности (ХСН), являющейся исходом большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. По результатам исследования ЭПОХА распространенность ХСН в РФ составляет 7 %, что существенно выше, чем в других странах. Ежегодно в России от этой патологии умирают до 612 тысяч больных, что происходит несмотря на повсеместное внедрение в широкую медицинскую практику самых эффективных на современном этапе

лекарственных средств: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β -блокаторов, антагонистов рецепторов альдостерона и т.д.

Исходя из сказанного, поиск и изучение новых оригинальных отечественных лекарственных средств, препятствующих/уменьшающих интенсивность патологического ремоделирования сердца представляется несомненно актуальной задачей.

В плане решения этой задачи актуальным представляется и внедрение в повседневную практику экспериментальных фармакологических исследований неинвазивных методических приемов, позволяющих в реальном масштабе времени, в динамике оценить этапы формирования патологического процесса и/или влияние на него лекарственных препаратов. К таким методическим приемам относится эхокардиография, позволяющая, как минимум, в полном объеме оценить размеры камер сердца и его инотропную функцию.

Научная новизна

Диссертантом впервые проведено систематическое исследование возможностей метода эхокардиографии в острых и хронических экспериментах на мелких лабораторных животных по изучению действия лекарственных средств на инотропную функцию и ремоделирование левого желудочка сердца. Впервые с использованием метода эхокардиографии показаны особенности ремоделирования миокарда в острейшую фазу инфаркта миокарда и возможность коррекции выявленных нарушений с использованием блокатора цинк-зависимых металлопротеиназ 2 и 9 типов доксициклина. Впервые на трансляционных моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии, разработанных с использованием эхокардиографии в качестве основного метода, показана высокая эффективность терапии фабомотизолом. Впервые на трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии выявлена высокая кардиопротективная активность p-FOX ингибитора триметазидина.

Научно-практическая значимость

Результаты проведенного в диссертационной работе эхокардиографического изучения особенностей влияния фабомотизола на инотропную функцию и ремоделирование левого желудочка сердца на моделях коронарогенной и некоронарогенной патологии миокарда свидетельствуют о целесообразности дальнейшего фармакологического изучения препарата в качестве кардиопротектора и могут быть использованы для решения вопроса о возможности расширения показаний к его клиническому применению. Впервые изучены особенности ремоделирования миокарда в острейшую фазу инфаркта миокарда и показана возможность коррекции выявленных нарушений блокатором цинк-зависимых металлопротеиназ 2 и 9 типов доксициклином, что составляет фундаментальную основу для поиска новых оригинальных кардиопротекторов среди селективных блокаторов металлопротеиназ 2 и/или 9 типов. Разработанные трансляционные модели хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии применяются в повседневной практике ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» для поиска кардиотропных средств, обладающих положительным инотропным действием и препятствующих развитию и/или корригирующих патологическое ремоделирование левого желудочка сердца. Использование метода эхокардиографии в качестве ключевого диагностического инструмента позволяет ускорить и оптимизировать проведение доклинических фармакологических исследований, направленных на создание оригинальных кардиотропных лекарственных средств.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации

Продуманный дизайн и четкий план работы, большой объем исследований, выполненных с использованием адекватных методов и моделей, обеспечили получение надежных результатов. Корректная

статистическая обработка экспериментальных данных, подробное их представление в виде рисунков, таблиц и описания, а также достаточный анализ позволяют квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные. Сделанные выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа, изложенная на 182 страницах машинописного текста, имеет классическое построение: состоит из введения, основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Основная часть включает введение, обзор литературы, главу, посвященную описанию используемых в работе материалов и методов исследования, а также результаты собственных исследований. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 62 отечественных и 249 зарубежных англоязычных источников.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень её разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, описаны научная новизна и научно-практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, приводятся сведения о публикациях и научных мероприятиях, где были представлены материалы исследования.

В первой части обзора литературы рассматриваются работы, касающиеся использования эхокардиографии в экспериментальных исследованиях на мелких лабораторных животных и анализируется состояние проблемы. Вторая часть обзора посвящена описанию современных подходов к фармакологической коррекции патологического ремоделирования сердца. На основе большого числа литературных источников автор не только дает характеристику таким группам препаратов, применяемым в клинике, как бета-адреноблокаторы, лекарственные средства, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты

минералокортикоидных рецепторов, статины, но и анализирует подчас противоречивые данные о попытках применения ингибиторов эндотелина 1, цитокинов, металлопротеиназ и фосфодиэстеразы-5; стволовых клеток и др. Обзор написан хорошим литературным языком. Содержание обзора логично связано с задачами, решаемыми в диссертации.

В главе «Материалы и методы» приводятся данные об используемых в работе препаратах и реактивах, дается подробное описание регистрации и измерения эхокардиографических показателей, а также методов воспроизведения коронарогенной и некоронарогенной патологии миокарда. В конце раздела содержится информация о применяемых методах статистической обработки полученных результатов.

В главе «Результаты собственных исследований» диссертант приводит полученные экспериментальные данные и обсуждает их. Продемонстрирована адекватность применения эхокардиографии в экспериментах на животных как с закрытой, так и открытой грудной клеткой; при проведении острых фармакологических тестов; скрининге и изучении кардиотропных свойств лекарственных препаратов. На моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии, при разработке которых в качестве базового метода оценки выступала эхокардиография, показана способность фабомотизола препятствовать патологическому ремоделированию и улучшать функциональную активность левого желудочка сердца. Получены данные о кардиопротективном действии триметазида при алкогольной кардиомиопатии.

В «Заключении» автор обобщает полученные результаты и обоснованно приходит к выводу, что в исследовании решены все стоящие перед ним задачи.

Выводы и практические рекомендации аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования, а также положениям, выносимым на защиту.

Автореферат отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен в соответствии с требованиями Положения о присуждении ученых степеней (пункт 25).

Основные результаты исследования опубликованы в 23 статьях (из них 20 – в рецензируемых научных журналах, входящих в ВАК Минобрнауки, в том числе 11 статей, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus) и 24 тезисах в материалах съездов и конференций. Получено 4 патента.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных возражений диссертация не вызывает, однако в ней встречаются опечатки, неточности, неудачные стилистические обороты.

Важнейшим этапом работы является анализ влияния различных патологических состояний и фармакологических средств на показатели работы сердца, однако численность подгрупп, к сожалению, достаточно мала. Полученные результаты дают весомую предпосылку для продолжения научных исследований в данной сфере.

Замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи – оценке возможностей метода эхокардиографии на мелких лабораторных животных в экспериментальной фармакологии при разработке и изучении кардиотропных

средств, влияющих на ремоделирование и сократительную функцию миокарда.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям представленная работа полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Ионова Екатерина Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Профессор кафедры кардиологии,
функциональной и ультразвуковой диагностики
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет),
доктор медицинских наук

Чомахидзе Петр Шалвович

31.08.2023

Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4, Москва, 119435

Email: petr7747@mail.ru

Подпись Чомахидзе П.Ш. заверяю

