

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Оковитого Сергея Владимировича 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. Основной причиной смертности в Российской Федерации являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным за 2021 г. в структуре смертности ССЗ составляли 47%. В 2018 экономический ущерб от ССЗ составлял 3,2% ВВП.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являющаяся исходом большинства заболеваний ССЗ, является ведущей причиной летальности от болезней системы кровообращения. Одним из ведущих звеньев в патогенезе ХСН является патологическое ремоделирование сердца. Примерно половина больных со сформировавшейся ХСН (ФВ < 40%) умирает в течение 4 лет с момента постановки диагноза, а в тяжелых случаях – столько же в течение года. Внедрение в клиническую практику ингибиторов АПФ, антагонистов альдостерона и других высокоэффективных лекарственных средств ситуацию практически не изменило. В связи с изложенным, создание лекарственных средств, препятствующих развитию патологического ремоделирования сердца представляется актуальной задачей. Одним из возможных подходов к решению этой задачи является широкое внедрение в исследовательскую практику экспериментальной фармакологии трансляционных моделей, воспроизводящих коронарогенную и некоронарогенную патологию сердца, исходом которой является патологическое ремоделирование левого желудочка. Не менее важной задачей является использование при проведении рутинных исследований новых неинвазивных методических приемов, позволяющих в реальном масштабе времени оценить этапы формирования

патологического ремоделирования сердца и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений. Одним из таких методов является эхокардиография, позволяющая, как минимум, в полном объеме оценить размеры камер сердца и его инотропную функцию.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Е.О. Ионовой, посвященная методологии использования эхокардиографии на мелких животных в экспериментальных фармакологических исследованиях; разработке с использованием эхокардиографии как базисного метода исследования трансляционных моделей ХСН и алкогольной кардиомиопатии (АКМП); оценке эффективности лекарственных средств препятствующих/уменьшающих интенсивность патологического ремоделирования сердца, представляется актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертантом получены в экспериментах на моделях ХСН и АКМП данные о влиянии фабомотизола на инотропную функцию и ремоделирование левого желудочка сердца обусловили целесообразность дальнейшего изучения этого фармакологического средства в качестве кардиопротектора и разработки новых показаний для его применения.

Результаты, полученные при изучении особенностей ремоделирования левого желудочка сердца в острейшую фазу инфаркта миокарда и коррекции этих нарушений доксициклином, составили фундаментальную базу для поиска новых кардиопротективных веществ, обладающих свойствами блокаторов локализованных в цитозоле кардиомиоцитов металлопротеиназ 2 и/или 9 типов.

Впервые на трансляционной модели АКМП выявлена высокая кардиопротективная активность р-FOX ингибитора триметазидина.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научно-методические подходы, использованные автором при планировании, выполнении и анализе экспериментальной работы, соответствуют современным требованиям, предъявляемым медико-биологическим наукам.

Качественный анализ и статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и полностью обосновывают основные положения работы с вытекающими из них выводами и практическими рекомендациями.

Выводы подтверждены достаточным количеством данных, полученных с помощью современных информативных методов исследования. Достоверность результатов, выводов и положений не вызывает сомнений и подтверждается достаточным числом наблюдений, обоснованным выбором корректных методов обработки информации и статистического анализа. Полученные результаты сопоставлены с данными других исследователей, рационально интерпретированы, изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные в экспериментах на моделях ХСН и АКМП данные о влиянии фабомотизола на инотропную функцию и ремоделирование левого желудочка сердца обуславливают целесообразность дальнейшего изучения этого фармакологического средства в качестве кардиопротектора и разработки новых показаний для его применения.

Результаты, полученные при изучении особенностей ремоделирования левого желудочка сердца в острейшую фазу инфаркта миокарда и коррекции этих нарушений доксициклином, составили фундаментальную базу для поиска новых кардиопротективных веществ, обладающих свойствами блокаторов локализованных в цитозоле кардиомиоцитов металлопротеиназ 2 и/или 9 типов.

Разработанные трансляционные модели ХСН и АКМП у крыс используются в экспериментальных исследованиях ФГБНУ «НИИ

фармакологии имени В.В. Закусова» для поиска новых биомишеней с целью создания оригинальных кардиотропных лекарственных средств.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные данные и описанная в диссертационной работе экспериментальная методика могут быть применены в лабораторной практике, доклинических исследований кардиотропных препаратов. Теоретические положения и выводы могут быть использованы в последующей научной работе и в учебном процессе подготовки кадров высшей квалификации.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Структура и оформление работы

Диссертационная работа написана в классическом стиле и изложена на 182 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных результатов, заключения и выводов. Содержит 17 таблиц и 28 рисунков. Список литературы включает в себя 311 источников, из которых 249 зарубежных.

Во введении автор дает обоснование актуальности темы, определяет цель и задачи исследования, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор преимущественно посвящен описанию современных клинических и экспериментальных подходов к фармакологической коррекции патологического ремоделирования сердца. Автор подробно рассматривает целевую эффективность как применяемых в клинике лекарственных средств (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1-R, прямые ингибиторы ренина, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и др.), так и находящихся на уровне экспериментальных исследований биологически активных соединений

(ингибиторы эндотелина 1, ингибиторы металлопротеиназ, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, стволовые клетки и др.). Обзор написан хорошим литературным языком легко и с интересом читается, однако, он ограничен только публикациями в базе данных PubMed и очень узким поисковым запросом «heart failure rats model», что привело, к сожалению, к выпадению из рассмотрения работ, касающихся непосредственной темы диссертации, цитирующихся в других научных базах.

Также стоит отметить, что в обзоре автор не коснулся некоторых препаратов, уже вошедших в клиническую практику и доказавших свое положительное влияние на прогноз у пациентов с ХСН (ингибиторы неприлизина (сакубитрил), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат)). В то же время, уделено отдельное рассмотрение ингибиторам эндотелина, вазопрессина и статинам, польза от применения которых у пациентов с ХСН в клинических исследованиях так и не была доказана. Клиническими рекомендациями по лечению ХСН специально оговаривается, что «при отсутствии дополнительных показаний терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы для лечения ХСН с ФВ \leq 40% любой этиологии не рекомендуется [ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)].

В главе «Материалы и методы» «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлен дизайн исследования, методы с их подробным описанием, оборудование, на котором выполнялись эксперименты, и статистический аппарат, использованный для обработки первичных данных. Следует отметить, что автором использованы адекватные поставленным задачам методы статистической обработки, не оставляющие сомнений в достоверности полученных результатов.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» приведены результаты исследований и автором сразу же дано их обсуждение. Полученные автором результаты эхокардиографических измерений на крысах и морских свинках соответствует данным мировой литературы, что свидетельствует в пользу того, что метод эхокардиографии может быть

использован на крысах для проведения острых фармакологических тестов, для скрининга и изучения кардиопротективной активности фармакологических веществ в условиях острой и хронической ишемии миокарда. Автором показано, что эхокардиографические измерения у крыс дают адекватные результаты как в условиях закрытой, так и открытой грудной клетки. С использованием эхокардиографии в качестве базового метода были разработаны трансляционные модели ХСН и АКМП у крыс. На моделях ХСН и АКМП автор показала эффективность фабомотизола как средства, уменьшающего интенсивность патологического ремоделирования миокарда.

К сожалению, автором не были использованы для сравнения традиционно применяемые препараты для лечения ХСН с доказанным воздействием на ремоделирование миокарда.

В главе «Заключение» автор подводит итоги исследования, а также оценивает дальнейшие перспективы проведенных научных изысканий по проблеме хронической сердечной недостаточности.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя в исследовании состоит в непосредственном участии планирования научной работы, формулировки цели, задач исследования, определение методологии, общей концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработана концепция и дизайн исследования. В целом, предложенные автором новые подходы к фармакотерапии ХСН аргументированы и базируются на современных научных представлениях. Положительным качеством представленной научной работы является то, что материал диссертации представлялся на различных научных форумах и конференциях.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 23 статьи, из них 20 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ, в том числе 11 статей в журналах, входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus; 3 статьи – в журнале, входящем в РИНЦ; получено 4 патента РФ. Результаты работы представлены в 24 тезисах в материалах научных съездов и конференций.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с требованиями ВАК и соответствует паспорту заявленной научной специальности. Работа написана хорошим научным языком, все сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке автора.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации обоснованы и органично следуют из материалов диссертационного исследования и свидетельствуют о достижении цели работы. Автореферат полностью отражает все основные положения, этапы и результаты диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Отдельные недостатки, обнаруженные в обзоре литературы, охарактеризованы выше. В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Почему в качестве препарата сравнения автором не были использованы ингибиторы АПФ или сартаны, являющиеся препаратами первого выбора в лечении ХСН и обладающие доказанным влиянием на ремоделирование миокарда?

2. В главе, посвященной материалам и методам исследования автор указывает, что ХСН у крыс развивалась к 90-му дню после операции. В то же время в литературе описано, что при подобном методе моделирования формирование у животных консолидированного рубца и развитие ЭхоКГ-

признаков ХСН отмечается уже к 30-му дню. Чем могут быть обусловлены эти различия?

3. Почему в качестве анестетика при эхокардиографическом исследовании использовали кетамин, обладающий стимулирующим действием на сердечно-сосудистую систему [J West Afr Coll Surg. 2012; 2 (1):38-52], а не более нейтральные в отношении сердечно-сосудистой системы препараты?

4. Как бы автор мог оценить воспроизводимость и возможность широкого применения различными исследователями метода эхокардиографии в экспериментальных работах, учитывая, что ключевым при его использовании является индивидуальное мастерство исследователя?

Все приведенные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают существа 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 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 использования метода эхокардиографии на мелких лабораторных животных при проведении острых и хронических экспериментов по оценке влияния фармакологических средств на инотропную функцию и ремоделирование сердца как в норме, так и при коронарогенной и некоронарогенной патологии миокарда.

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 (с изменениями от 11.09.2021 г., № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Ионова Екатерина Олеговна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук профессор

07 августа 2023 года


С.В. Оковитый

Адрес: 197376, Санкт-Петербург; ул. Профессора Попова. 14, лит. А, тел. 8 (812) 499-39-00, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Е-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

