



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«28» 07 2017 г. № 4/10/629  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

имени С.М. Кирова

по учебной и научной работе

доктор медицинских наук профессор

Б.Н. Котив

«28» 07 2017 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Григоровой Юлии Николаевны на тему: «Маринобуфагенин-индуцированный фиброз сосудистой стенки и возможности его коррекции», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология, 14.03.03 – патологическая физиология.

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

Имеющиеся в настоящее время тенденции свидетельствуют о значительном увеличении рейтинга для большинства неинфекционных заболеваний в общем количестве глобальной смертности. При этом во многих странах со средним и низким уровнем доходов прогнозируется увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Среди основных причин смертности в мире к 2030 году по прогнозам, будет в том числе ишемическая болезнь сердца.

Ишемическая болезнь сердца – мультифакториальное заболевание, основным из патофизиологических механизмов развития которого является фиброз - один из главных компонентов в сердечно-сосудистой системе,

большинства сердечно-сосудистых заболеваний и вызывающий структурные изменения миокарда и сосудистой стенки. Фиброзирование миокарда способствует нарушению его эластических свойств, что ведет к диастолической дисфункции, ухудшению сократимости миокарда с формированием систолической дисфункции, сопровождающейся нарушением ритма сердца и ухудшением коронарного кровотока у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии. В настоящее время особый интерес представляет выявление биомаркеров фиброза сердечно-сосудистой системы, доступных для измерения в плазме крови.

Серьезную задачу представляет собой идентификация важнейших терапевтических мишеней, вовлеченных в патогенез сразу нескольких заболеваний, воздействие на которые может приводить к кардинальному улучшению прогноза. Фиброз является примером такой терапевтической мишени.

Доказана важная роль фиброза в развитии дисфункции различных органов и обеспечении системности большинства заболеваний, особенно на конечных стадиях развития, потому процесс фиброза стал рассматриваться в качестве терапевтической мишени. Представляется актуальным изучение фиброза в сердечно-сосудистой системе, что направлено на повышение эффективности диагностики и прогнозирования его течения, а также патогенетически обоснованной терапии.

Диссертационное исследование Григоровой Юлии Николаевны содержит решение теоретических задач, важных для специалистов, занимающихся изучением патологии сердечно-сосудистой системы. Кроме того, оно ориентировано на поиск подходов для решения сложной клинической задачи в кардиологии – повышению эффективности диагностики и прогнозирования течения фиброза, а также патогенетически обоснованной терапии. С этих позиций диссертационное исследование Григоровой Ю.Н., предусматривающее разработку путей решения данных проблем, отвечает современным требованиям в этой области, а выбранная тема, вне всякого сомнения, является актуальной.

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

Автором получены новые данные, на основе которых возможна разработка диагностического метода определения маркера фиброза сосудистой стенки маринобуфагенина.

Кроме того, в работе продемонстрирован патофизиологический механизм развития маринобуфагенин-индуцированного фиброза, а на основе полученных результатов был проверен антифибротический эффект активного метаболита спиринолактона, канренона, на фиброз в сосудистой стенке.

Также, рассмотрен альтернативный подход к антифибротической терапии, такой как иммунонейтрализация маринобуфагенина, оказывающий влияние на одну из патогенетических ступеней этого патологического процесса.

Описанные в диссертации терапевтические подходы показали свою эффективность в снижении фиброза в сосудистой стенке у животных.

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

Полученные автором результаты представляют значимость как для науки, так и для практической деятельности.

Данные, представленные в работе Ю.Н. Григоровой позволяют в значительной степени расширить теоретические представления о механизме, лежащем в основе развития фиброза в сосудистой стенке.

Выполненная в работе оценка эффекта канренона на МБГ-индуцированный фиброз сосудистой стенки дает основания для апробации полученных результатов в клинических исследованиях.

Кроме того, результаты экспериментов с введением антител к маринобуфагенину могут стать перспективной основой для разработки антифибротического препарата, что способно существенно снизить степень

жесткости сосудистой стенки, тем самым понизив риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация представлена в виде рукописи, написана в классическом стиле, изложена на 122 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных данных, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, содержит 1 таблицу и 19 рисунков. Список литературы содержит 247 работ.

Введение содержит краткую характеристику всей работы, литературный обзор излагает информацию об исследованиях, проведенных за последние 50 лет по поиску, идентификации и изучению основных эффектов маринобуфагенина, имеет 2 схемы.

Цели и задачи сформулированы четко, задачи исследования соответствуют поставленной цели.

Глава, посвященная материалам и методам, состоит из описания экспериментального дизайна с последующим подробным описанием всех методик, которые были выполнены в работе.

Результаты достаточно проиллюстрированы в виде графиков, изображений, полученных в результате микроскопии, а также имеют описание в тексте. В экспериментах с использованием животных, описанных в диссертации, число крыс в каждой группе составило не менее 8, что является достаточным количеством, необходимым для выполнения поставленных в работе задач.

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом материала, полнотой результатов, исчерпывающим анализом полученных данных и современными адекватными методами статистической обработки.

По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы в отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий». Результаты исследования

представлены на международных и отечественных кардиологических научных конференциях: в виде постерного доклада на ежегодной конференции Artery 12 (Vienna, Austria, 18–20 October 2012), IV Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия, 2012), American Heart Association Scientific Sessions 2014 (15-19 ноября, 2014, Чикаго, США).

Обсуждение полученных результатов имеет заключительную схему нововыявленного механизма развития фиброза сосудистой стенки. Материал изложен логично и подводит к выводам диссертации.

Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно в соответствии с задачами исследования. В диссертационной работе поставленная цель достигнута.

Таким образом, достаточный объем экспериментального материала, высокий научно-методический уровень и корректный статистический анализ полученных данных, подтверждают обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

Тема и содержание диссертационной работы Ю.Н. Григоровой полностью соответствует паспорту научных специальностей 14.01.05 – кардиология, 14.03.03 – патологическая физиология

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

Для снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний необходима разработка способа измерения биомаркера, увеличение которого указывает на развитие фиброза сосудистой стенки, а также препарата, обладающего патогенетически обоснованным антифибротическим действием.

Результаты диссертационной работы показывают возможность измерения маринобуфагенина в плазме крови в качестве биомаркера повышенной сосудистой жесткости, рассмотрения спиронолактона в качестве антифибротического агента, а также дальнейшего изучения и разработки препарата, снижающего количество коллагена в стенке сосуда, на основе моноклональных антител к маринобуфагенину. Для подтверждения экспериментальных данных в клинике необходимо дальнейшее изучение в этом направлении.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

### **Заключение**

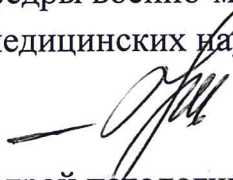
Диссертация Григоровой Юлии Николаевны на тему «Маринобуфагенин-индуцированный фиброз сосудистой стенки и возможности его коррекции», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и получены новые научные данные, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, представляющей интерес для современной биомедицинской науки, имеющей важное значение в области кардиологии и патологической физиологии – разработка фармакологических способов коррекции фиброза сосудистой стенки.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.; № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин

присуждения искомой степени по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр военно-морской терапии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 12 от «17» июля 2017 года).

Начальник кафедры военно-морской терапии  
доктор медицинских наук доцент



Черкашин Дмитрий Викторович

Заведующий кафедрой патологической физиологии  
доктор медицинских наук профессор



Цыган Василий Николаевич

Подписи Черкашина Д.В., Цыгана В.Н. заверяю  
Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова



Д.Е. Гусев