

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Николаева Валентина Ивановича на диссертационную работу Григоровой Юлии Николаевны: «Маринобуфагенин-индуцированный фиброз сосудистой стенки и возможности его коррекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология; 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность темы исследования

Пандемическое распространение сердечно – сосудистых заболеваний во всех странах мира, высокий уровень смертности от осложнений структурно – функциональной патологии сердца и сосудов делают каждое научное исследование по данной проблеме актуальным и необходимым для клинической и теоретической медицины. Изменение жесткости резистивных сосудов, развитие фиброза давно привлекали внимание исследователей. В настоящее время множество исследований сфокусировано на определении жесткости артериальной стенки в качестве независимого субклинического маркера нарушения морфологических и функциональных свойств сосудистой стенки. Изучение связи биомаркеров сосудистой жесткости с сердечно-сосудистыми осложнениями представляет собой перспективное научное направление и может дать многообещающий практический результат, который может быть полезен в диагностике и стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Недавнее открытие кардиотонического стероида надпочечников маринобуфагенина (МБГ), как гормона, обладающего натрийуретическим

эффектом, также обладающим дигоксиноподобными свойствами, привлекло внимание исследователей как одного из механизмов регуляции функции сердечно – сосудистой системы. Однако эта область физиологических эффектов МБГ сама по себе является малоизученной, тем более не установлена роль МБГ в патологии фиброза сосудистой стенки в условиях солевой нагрузки или инсулиновой недостаточности. Поэтому тема предпринятого исследования обоснована и актуальна как для теории, так и для практики медицины.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В работе решена поставленная цель – доказана роль МБГ в механизмах развития фиброза сосудистой стенки при повышенном потреблении соли и сахарном диабете. Можно сказать, что автору удалось создать экспериментальную модель фиброза сосудов. Было доказано, что фиброз запускается за счет активации сигнального пути кардиотоническим стероидом. Описанный в работе TGF- β -опосредованный механизм известен своим участием в патогенезе множества сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертензию, атеросклероз, гипертрофию левого желудочка и хроническую сердечную недостаточность.

Проблема фиброза в сердечно-сосудистой системе находится в стадии активного изучения, а предложенный механизм имеет обоснование и отличается новизной, так как описывает не только известный профибротический путь, но и одновременную активацию дополнительного сигнального каскада, опосредованного инактивацией Fli-1, что также было обнаружено в патогенезе системного склероза.

В работе показана возможность улучшения упруго-эластических свойств сосуда на основе иммунонейтрализации маринобуфагенина, а также использования основного метаболита спиронолактона - канренона. Иммунонейтрализация уже была апробирована на соль-чувствительных животных ранее в качестве антигипертензивного агента за счет удаления из циркуляции кардиотонического стероида, имеющего прогипертензивное действие в условиях соль-чувствительности. Однако, морфологические изменения в сосуде в результате лечения моноклональными антителами к маринобуфагенину были впервые описаны в настоящей работе.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

На основании проведенных исследований установлено, что фиброз сосудистой стенки в условиях солевой нагрузки, а также при сахарном диабете 2 типа может быть реверсирован у животных с помощью антагонистов альдостерона и антител к маринобуфагенину. Данная работа представляет собой теоретическое экспериментальное обоснование не только для дальнейшего изучения представленных механизмов, но и внедрения полученных результатов в клиническую практику. Полученные в ходе работы результаты позволяют говорить о возможности разработки антифибротических препаратов на основе иммунонейтрализации маринобуфагенина, а также расширить показания к применению спиронолактона. В дальнейшем измерение маринобуфагенина в плазме может быть использовано в диагностике в качестве маркера сосудистой жесткости.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Научные положения, выводы и рекомендация обоснованы, соответствуют изложенному материалу. Степень обоснованности обусловлена ясно поставленной целью и задачами исследования, достаточным объемом проведенных исследований на каждом этапе работы, высоким уровнем современных методик анализа, в том числе морфологического и биохимического, а также использованием адекватных методов статистической обработки.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы имеют не только теоретическое значение, но и служат основанием для практических рекомендаций по диагностике функционального состояния сосудов пациентов с сердечно – сосудистыми заболеваниями. Полученные результаты могут являться основанием для разработки препаратов для антифибротической терапии на основе иммунонейтрализации маринобуфагенина.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация изложена на 122 страницах, содержит наглядные графики и иллюстрации, а также одну таблицу и схему описанного в работе сигнального пути. Работа состоит из введения, обзора литературы, подробного описания методов исследования, результатов исследования, обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Заключение, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют изложенному материалу. По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, рекомендованные ВАК РФ. Автореферат и научные

публикации по теме работы в полной мере отражают содержание диссертации. Диссертация оформлена в виде рукописи, согласно всем предъявляемым требованиям, отличается высоким качеством и аккуратностью оформления, написана доступным языком.

Однако обращает на себя внимание большое количество опечаток, особенно в тексте литературного обзора (с.16,17, 18 и др.). Литературный обзор имеет большой объем и занимает почти половину текста диссертации (32 стр.), почти столько же, как изложение собственных результатов (вместе с главой «Материал и методы» -37 стр.)

Высказанные замечания не затрагивают сущность работы. В целом, диссертационная работа Григоровой Ю.Н. оставляет благоприятное впечатление и вносит значительный вклад в расширение имеющихся представлений о механизме развития фиброза в сосудистой стенке.

В порядке дискуссии и обсуждения работы хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. В исследовании представлен механизм прекращения фиброза сосудистой стенки экспериментальных животных путем блокады эффектов МБГ антителами или применением антагонистов альдостерона. При этом показано, что иммунонейтрализация МБГ достоверно снижает количество коллагена-1 и -5 в сосудистой стенке. За счет каких механизмов происходит снижение уже образованного коллагена в сосудистой стенке?
2. Известно ли как влияет ограничение соли на МБГ-индуцированный фиброз в сердечно - сосудистой системе?

3. Является ли обнаруженный механизм фиброза в ткани аорты частным (локальным) механизмом для ткани сосудов или имеет общий системный характер и в других тканях, например, при повреждении и развитии воспаления?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Григоровой Юлии Николаевны на тему «Маринобуфагенин-индуцированный фиброз сосудистой стенки и возможности его коррекции», представленная к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология, 14.03.03 – патологическая физиология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Багрова Алексея Яковлевича и доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН Галагудзы Михаила Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – изучены механизмы фиброза сосудистой стенки под влиянием маринобуфагенина. Научная работа имеет существенное значение не только для кардиологии, но для теоретической медицины и соответствует специальности 14.03.03 «патологическая физиология».

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных представленная работа соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и может быть представлена к

публичной защите в диссертационный совет Д 208.054.04 по специальностям 14.01.05 – кардиология, 14.03.03 – патологическая физиология, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент -

заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



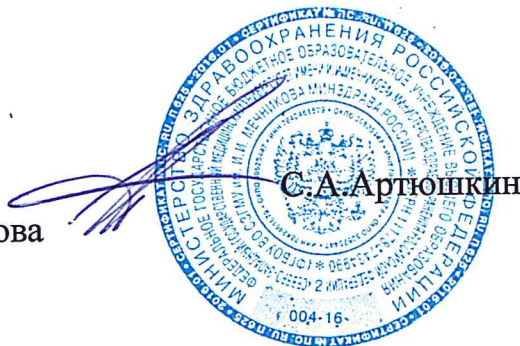
В.И. Николаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения России
195067, Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, д. 47, пав.33, 3 этаж.
тел. 8 (812) 543-16-30
e-mail: kafedra33@mail.ru

Подпись профессора Николаева В.И.,
заведующего кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

«Заверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России



28 августа 2017 г.