

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Хирманова Владимира Николаевича на диссертацию Григоровой Юлии Николаевны «Маринобуфагенин-индуцированный фиброз сосудистой стенки и возможности его коррекции», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология; 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность исследования

Жесткость сосудистой стенки и ее фиброз признаны независимыми факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, связанный с ними параметр гемодинамики - скорость распространения пульсовой волны тоже рассматривается в качестве важного прогностического маркера. Увеличение жесткости сосудов является естественным процессом, развивающимся с возрастом, с другой стороны, оно свойственно патогенезу ряда заболеваний. Сосудистая жесткость находится в двунаправленных причинно-следственных взаимосвязях с артериальным давлением: повышенное артериальное давление служит причиной повреждения сосудистой стенки, что способствует увеличению жесткости, и в то же время увеличение жесткости служит важной причиной повышенного систолического давления, особенно у пожилых пациентов. Поэтому так важно понимать фундаментальные механизмы формирования фиброза сосудистой стенки. На основе

этого знания могут быть разработаны патогенетически обоснованные терапевтические стратегии, направленные на предотвращение нарушений структуры и функции сосудов и улучшение упруго-эластических свойств сосудов.

Поэтому диссертационное исследование, проведенное Ю.Н. Григоровой, целью которого было оценить роль маринобуфагенина в механизме развития фиброза сосудистой стенки при повышенном потреблении соли и сахарном диабете 2 типа, а также обосновать возможность коррекции фиброза с помощью моноклональных антител к маринобуфагенину или антагонистов альдостерона, является актуальной научной работой, отражающей современные тенденции в разработке инновационных терапевтических подходов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Оценка методов, материала и дизайна исследования

Для решения поставленной цели надлежало последовательно решить ряд сложных вопросов – уточнить эффекты и сигнальные пути маринобуфагенина в физиологических условиях и при сахарном диабете 2 типа, исследовать механизм маринобуфагенин - индуцированного фиброза сосудистой стенки, изучить воздействие антагонистов альдостерона и моноклональных антител к маринобуфагенину 3E9 на этот процесс.

Ответы на эти вопросы были получены при выполнении ряда адекватных экспериментов. В частности, у животных посредством диеты с высоким содержанием соли стимулировали продукцию маринобуфагенина, подавляли его эффекты при помощи моноклональных антител к нему (3E9). В образцах изолированных тканей специально оценивали профибротическое действие вводимого в среду маринобуфагенина и возможность ослабления этого эффекта канреноном (антагонист альдостерона). Наконец, у нормотензивных животных

стрептозотоцином вызывали сахарный диабет 2 типа и дополнительно посредством солевой нагрузки стимулировали продукцию маринобуфагенина, предполагая, что именно он наряду с другими факторами может стимулировать фиброз.

Использован широкий спектр современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам. Протокол измерений был весьма масштабным и включал в себя оценки артериального давления, веса, диуреза животных, экскреции электролитов, концентраций маринобуфагенина, активности субстрата для его воздействия (Na^+/K^+ -АТФазы), а также иммуноблотинг протеинов (предполагаемых ключевых основных участников индуцированного маринобуфагенином фиброза сосудистой стенки) и гистохимические замеры для количественной оценки выраженности фиброза.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе

Достоверность полученных результатов подтверждена значительным объемом экспериментального материала, неоднократными повторениями испытаний *in vitro* и проверкой полученных результатов *in vivo*, использованием методик - надежных и хорошо апробированных в весьма представительном исследовательском центре. Количество наблюдений в сравниваемых группах является достаточным для получения статистически значимых результатов. Проведен подробный анализ полученных данных с привлечением литературы, что, несомненно, повышает ценность работы. Адекватность статического аппарата также не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертационной работы

Исследование Григоровой Ю.Н. посвящено изучению патофизиологической основы развития фиброза в сосудистой стенке, а также поиску возможностей подавления данного процесса с целью лечения. В результате исследования был охарактеризован внутриклеточный механизм, активация которого происходит за счет связывания кардиотонического стероида маринобуфагенина и Na^+/K^+ АТФ-азы. Автором объясняется роль маринобуфагенина в развитии фиброза в сосудистой стенке при солевой нагрузке у животных. В диссертационной работе был продемонстрирован антифибротический эффект канренона и антител к маринобуфагенину в аорте крыс.

Структура и содержание работы, ее научная и практическая ценность

Работа оформлена в традиционном стиле и соответствует требованиям, предъявляемым ВАК к диссертационным работам. Исследование представлено на 122 листах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов и список литературы, состоящий из 247 источников, преимущественно зарубежных. В заключении представлены выводы и практические рекомендации, полученные в ходе исследования. Текстовая часть диссертационного исследования дополнена 19 рисунками и 1 таблицей. Содержание работы точно соответствует двум специальностям: кардиология и патологическая физиология.

В разделе «Введение» сформулирована цель диссертационного исследования, конкретизированы необходимые для его реализации задачи. В полной мере отражена актуальность и степень разработанности исследуемой темы. В соответствии с необходимыми требованиями во введении представлены основные

положения, выносимые на защиту и практические рекомендации, полученные в ходе исследования.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором собрана основная информация о маринобуфагенине с момента идентификации этого кардиотонического стероида. Подробно освещены результаты проведенных ранее исследований, которые помогли понять физиологическую роль маринобуфагенина, а также проследить его участие в развитии таких патологических состояний, как соль-чувствительная гипертензия, сердечная недостаточность, болезни почек, преэклампсия, сахарный диабет.

Во второй главе дано описание методов, использованных в ходе работы. В настоящем разделе описан дизайн трех экспериментов, подробно изложены методики, задействованные в работе с животными, а также лабораторные методы.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Глава разделена на три части, каждая из которых соответствует результатам определенного эксперимента. В первой части продемонстрирована стимуляция фиброза сосудистой стенки с помощью солевой нагрузки у животных и антифибротический эффект лечения антителами к маринобуфагенину. Вторая часть содержит результаты исследования антифибротического эффекта канренона в эксплантах аорты. В третьей части механизм профибротического внутриклеточного каскада у крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа на солевой нагрузке. Глава имеет большое количество иллюстративного материала, включающего графики, изображения гистологических срезов и схемы.

Четвертая глава посвящена обсуждению результатов и сопоставлению анализируемых данных с литературными источниками. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам, поставленной цели и задачам работы.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Публикации полностью соответствуют диссертационной работе с отражением всех основных результатов.

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и отражает содержание диссертационного исследования Григоровой Ю.Н.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке научной дискуссии, порождаемой интересным и полезным исследованием, хотелось бы задать его автору следующие вопросы:

1. Вы убедительно показали, что маринобуфагенин стимулирует фиброз, но при всяком ли, отличном от нулевого, уровне этого фактора в крови проявляется этот эффект?

2. Вы утверждаете, что моноклональные антитела 3Е9 устраняют фиброз сосудистой стенки (это 6-й вывод исследования), хотелось бы узнать, - до какой степени устраняют?

Оба вопроса сводятся к желанию понять, сколь велика роль маринобуфагенина в ряду других факторов развития фиброза? И еще два вопроса:

3. В чем биологический смысл профибротического эффекта данного натрийуретического фактора, в то время как иные натрийуретические факторы (ANP, BNP, CNP) обладают отчетливым антифибротическим действием?

4. Является ли вообще натрийуретическая способность маринобуфагенина его основным свойством, а если нет, то что следует считать основным?

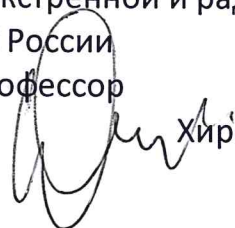
Заключение

Диссертационная работа Григоровой Юлии Николаевны «Маринобуфагенин-индуцированный фиброз и возможности его коррекции» является самостоятельным,

завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором продемонстрирована возможность реверсии фиброза сосудистой стенки.

Выполненное Григоровой Ю.Н. диссертационное исследование содержит новое решение задачи по разработке антифибротической терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности при артериальной гипертензии и сосудистых осложнениях сахарного диабета 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 ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины»
имени А.М. Никифорова МЧС России
доктор медицинских наук, профессор



Хирманов В.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский
центр экстренной и радиационной медицины» имени А.М. Никифорова
МЧС России
197345, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54.
тел. 8 (812) 339-39-39
e-mail:arcerm.spb.ru

01 июля 2017 года



*Заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины» имени А.М. Никифорова МЧС России
Хирманов В.Н.*