ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию Красновой Марины Викторовны на тему: «Экспериментальная оценка эффективности применения эмпаглифлозина при ишемических поражениях миокарда в условиях нормогликемии», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук, по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность исследования

Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений, поскольку заболевания сердечно-сосудистой системы занимают на протяжении нескольких десятилетий первое место в структуре заболеваемости и смертности в странах развитого мира. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) как неминуемый финал практически всех сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующие позиции в структуре общей смертности и стойкой инвалидизации населения, в том числе трудоспособного возраста. Существует целый ряд состояний, которые в значительной степени влияют на течение и прогноз ХСН, к их числу относится и сахарный диабет (СД). В ряде клинических исследований по изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа продемонстрировано, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа оказывают положительное влияние на течение сердечной недостаточности. При этом для ряда препаратов этой группы изучены эффекты в отношении влияния на течение ХСН вне зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа. Основные фармакологические механизмы действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера II типа имеют как метаболическую, так и гемодинамическую направленность. В частности, гемодинамическое действие связано с улучшением систолической функции миокарда путем снижения систолического артериального давления через активацию осмотического диуреза и натрийуреза без влияния на тонус симпатической нервной системы. За счет развития гемоконцентрации, возникающей на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера II типа, улучшается транспортировка кислорода к тканям, что положительно влияет на метаболические процессы миокарда. Кроме того, данная фармакологическая группа характеризуется потенциальным антиатеросклеротическим и антифибротическим действием. Эффектами долговременного применения ингибиторов могут быть регресс гипертрофии левого желудочка, антиаритмогенное и нефропротективное действия. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа и эмпаглифлозин в частности, характеризуются уникальными механизмами содружественной органопротекции как при наличии СД 2 типа, так и при ХСН вне зависимости от наличия диабета. Таким образом, механизмы, опосредующие все эти эффекты, остаются предметом научного интереса как

эндокринологов, так и кардиологов. Необходимость выявить эффективность эмпаглифлозина при инфаркте миокарда, постинфарктной хронической сердечной недостаточности и нарушениях ритма сердца в условиях нормогликемии, значит получить возможность своевременно изменить стратегию лечения больных. Успешность этого анализа делает диссертационную работу безусловно актуальной как с теоретической, так и практической точек зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется четкой формулировкой цели работы и задач при планировании исследования. Работа теоретически обоснована и экспериментально подтверждена необходимостью совершенствования фармакологических методов предупреждения и коррекции развития хронической сердечной недостаточности. Выявленные эффекты, обобщения и выводы основаны на результатах экспериментов, выполненных на достаточном количестве теплокровных лабораторных животных, а также гистоморфологических, молекулярно-биологических и электрофизиологических исследованиях. Автор достаточно корректно использует известные научные данные для обоснования результатов исследований. Таким образом, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на логическом анализе полученных данных. Их обоснованность не вызывает сомнений.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Достоверность проведенного исследования определяется достаточной по объему группой экспериментальных животных. Дизайн исследования включал два этапа. Исследовалось влияние эмпаглифлозина на течение острого периода в развитии экспериментальной хронической сердечной недостаточности, сформированной путем моделирования инфаркта миокарда у животных. Для этого в течение 30 дней проводили ЭКГ и ЭхоКГ исследование, осуществляли забор и анализ гистологического материала, а также молекулярно–биологический анализ. Далее оценивались ближайшие и отдаленные результаты, т.е. прогностическое значение эффективности терапии эмпаглифлозином в условиях нормогликемии в сравнении с эффективностью препаратов базовой терапии, используемых при ХСН. План исследования составлен на основе современных представлений о методах терапии и диагностики ХСН. Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием современных методов медицинской статистики, что обусловливает их достоверность.

Научная новизна диссертационного исследования несомненна и связана с тем, что в работе Красновой М.В. теоретически обоснована и подтверждена результатами анализа эффективность проводимой у нормогликемических животных терапии эмпаглифлозином на модели постинфарктной ХСН в сравнении с препаратами традиционной базисной терапии. Впервые было выявлено, что применение эмпаглифлозина, начиная с первого дня после моделирования ИМ, способствует уменьшению размера его зоны, устойчивому росту показателей эффективности работы миокарда, а также повышает устойчивость миокарда к воздействию гипоксии, о чем свидетельствует рост уровня сукцинатдегидрогеназного комплекса (SDHA) и уровня фактора, индуцируемого гипоксией–1α в клетках миокарда. Обнаружено, что длительная терапия эмпаглифлозином способствует повышению выживаемости животных, улучшению показателей работы отделов сердца, в частности увеличению конечно-диастолического, ударного и минутного объемов и фракции выброса, что сопоставимо с результатами животных, получавших ингибитор ангиотензинпревращаюшего фермента фозиноприла, а также превосходит эхокардиографические показатели животных, получавших бисопролол и спиронолактон. Показано, что на фоне 3-месячной терапии эмпаглифлозином у животных наблюдался и выраженный рост толерантности к физической нагрузке. Обнаружена также антиаритмическая активность эмпаглифлозина, подтвержденная положительным влиянием эмпаглифозина на трансмембранные токи Ca2+ в изолированных желудочковых кардиомиоцитах мышей.

Значимость для науки и практики полученных автором работы результатов не вызывает сомнения. На экспериментальном материале автором обоснована перспективность применения эмпаглифозина как базового средства для коррекции функций миокарда при ХСН в условиях нормогликемии, как средства экстренной помощи для профилактики внезапной смерти больных с инфарктом миокарда, а также средства реабилитации пациентов после перенесенного ИМ. Результаты диссертационной работы внедрены в работу кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Санкт–Петербургский государственный химико–фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и используются при обучении студентов, а также кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Пермская государственная фармацевтическая академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертационная работа Красновой М.В. имеет традиционную структуру, изложена на 169 страницах, состоит из введения, трех глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов, характеристики собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Текст иллюстрирован 37 рисунками, 12 таблицами. Библиографический список включает 316 работ, из них 21 отечественных и 295 зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной для исследования проблемы, определяет цель и задачи исследования, подчеркивает научную новизну полученных данных, отмечает теоретическую и практическую значимость работы, формулирует основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы автор рассматривает особенности развития хроничекской сердечной недостаточности, принципы современного подхода к фармакотерапии, а также механизмы действия и спектр фармакологической активности эмпаглифлозина. Обзор построен логично, последовательно.

Во второй главе представлен достаточно подробный и информативный дизайн исследования. Описаны материалы и методы, которые позволяют получить ответы на сформулированные автором задачи.

Результаты собственных исследований представлены в третьей главе. Автор анализирует показатели эффективности работы миокарда в динамике на этапе острого периода развития экспериментальной ХСН у нормогликемических животных на фоне применения эмпаглифлозина, сравнивает их с исходными значениями. Проведен детальный анализ отдаленных результатов, полученных через 3 месяца стартовой терапии эмпаглифлозином в сравнении с традиционно используемыми средствами базисной терапии в условиях нормогликемии. Оценивалась антиаритмическая активность эмпаглифлозина на моделях с использованием химических веществ, обладающих аритмогенным действием. Получена аргументированная информация об эффективности применения эмпаглифлозина при патологии сердечно-сосудистой системы. Результаты исследований подтверждают способность эмпаглифлозина положительно влиять на функциональные характеристики сердца животных с ХСН в условиях нормогликемии за счет стимуляции процессов адаптации к гипоксии. Применение эмпаглифлозина у нормогликемических крыс с экспериментальной ХСН на протяжении 3-х месяцев замедляет развитие дисфункции левого желудочка, способствует увеличению выживаемости животных и устойчивости их к физическим нагрузкам. Кроме того,

эмпаглифлозин продемонстрировал антиаритмическую активность на модели хлоридкальциевой аритмии, увеличивая выживаемость животных и снижая частоту возникновения приступов аритмии. Доказано, что активность эмпаглифлозина может превосходить эффективность средств традиционной базисной терапии. Результаты исследований информативно отражаются в таблицах и графиках, которые не повторяют текста диссертационной работы, а являются ее наглядным подтверждением.

Заключение содержит обобщение информации, изложенной в диссертационном исследовании, анализ полученных результатов, что создает целостную картину завершенной самостоятельной научной темы. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и следуют из анализа результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 2 публикации в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 статья в журнале с международной системой цитирования Scopus. Результаты работы неоднократно докладывались и обсуждались на Российских и международных конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний к оформлению работы, методическим подходам решения задач, обоснованности выводов и рекомендаций, которые могли бы снизить значение проведенных исследований, нет. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Тема диссертации соответствует паспорту заявленной научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

При общей положительной оценке диссертационной работы Красновой М.В. возникают некоторые вопросы:

1. На каких принципах основан отбор препаратов сравнения, используемых в ходе терапии хронической сердечной недостаточности, в эксперименте по оценке эффективности эмпаглифлозина в качестве препарата стартовой терапии в условиях нормогликемии?

2. Каким образом были выбраны дозы веществ, обладающих аритмогенным действием, для экспериментов по моделированию желудочковой аритмии?

3. Какой принцип лежит в основе формирования контрольной группы «ложнооперированных» животных в опытах по исследованию эффективности эмпаглифлозина в сравнении с препаратами традиционной терапии ХСН в условиях нормогликемии?

4. Кем была разработана балльная система оценки степени морфологических проявлений острых расстройств кровообращения в миокарде при гистологическом исследовании?

Заключение

Диссертационная работа Красновой Марины Викторовны на тему: «Экспериментальная оценка эффективности применения эмпаглифлозина при ишемических поражениях миокарда в условиях нормогликемии», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченным исследованием, которое выполнено на высоком научном уровне и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (с изменениями от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Краснова М.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

24.10.2024 г.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), доцент

Рудакова Ирина Павловна

Подпись д.м.н., доцента Рудаковой Ирины Павловны заверяю
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ПГФА МЗ

Рубцова Александра Владимировна

ОТДЕЛ КАДРОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д.2.
Телефон: +7(342)233-55-01;
Адрес электронной почты: perm@pfa.ru