

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гавриловой Светланы Анатольевны «Ключевые механизмы защиты мозга и сердца от ишемического повреждения», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология и 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Сосудистые заболевания сердца и головного мозга уверенно делят первое-второе место среди причин смерти в мире, ежегодно унося жизни и приводя к инвалидизации миллионов пациентов. По данным ВОЗ основной причиной смертности остается ишемическая болезнь сердца — на нее приходится 16% всех смертей в мире. При этом за последние 20 лет число летальных исходов от этой болезни выросло более чем на 2 млн до почти 9 млн. в год.

Усилия медиков и фармакологов, несмотря на значительные успехи, не позволяют ограничить эту драматическую статистику, чему препятствует рост численности входящих в группу риска пожилых людей, сопряженный с общим увеличением продолжительности жизни, а также ухудшение экологической ситуации, объектом воздействия которой, в сочетании с проблемами поддержания здорового образа жизни, становятся, в том числе, и группы активного населения младших возрастов. В сложившейся эпидемиологической ситуации в условиях недостаточной эффективности терапии этих заболеваний важное и актуальное значение приобретает разработка новых подходов к превентивному воздействию, направленному на формирование защитных механизмов и коррекцию развития ишемического поражения сосудистой системы жизненно важных органов — сердца и мозга. Именно на решение этой проблемы ориентировано исследование С.А. Гавриловой, представленное к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук

Методологической основой представленной работы стало сравнение механизмов прекодиционирования, повышающих устойчивость к ишемии структур сердца и мозга.

В этой связи автором был поставлен ряд задач, направленных на исследование роли в формировании эффекта прекодиционирования митохондриальных K^+_{ATP} -каналов и их взаимодействия с NO-эргической системой, а также на оценку эффективности действия известного нейропротектора Семакса при ишемии и ишемии/реперфузии сердца.

Для решения поставленных задач С.А. Гавриловой был использован широкий спектр хорошо стандартизированных физиологических, морфологических, биохимических, молекулярно-биологических методов, позволивший осуществить комплексный подход в исследовании сложных многофункциональных взаимодействий систем, вовлеченных в формирование ишемических повреждений на всех уровнях — от регуляции ферментативных процессов до органных повреждений. Методический раздел представлен достаточно подробно, чтобы можно было оценить высокий уровень компетенции автора. Использованные экспериментальные модели ишемии мозга и сердца адекватны поставленным задачам. Выбор для статистического анализа непараметрических критериев обоснован дизайном экспериментов.

С.А. Гавриловой получены значимые новые данные, характеризующие процессы развития ишемических повреждений в условиях ишемии и ишемии/реперфузии мозга и сердца и механизмы физиологического preconditionирования.

На модели ишемического инсульта у крыс автором впервые установлена и подробно охарактеризована ключевая роль активации АТФ--зависимых K^+ - каналов митохондрий в развитии отсроченной фазы ишемического preconditionирования. Активация K^+_{ATP} —каналов приводит к структурно-функциональным перестройкам внутренней мембраны митохондрий, в результате чего происходит снижение активности NO-эргической системы, что способствует улучшению работы митохондрий при ишемии и обуславливает повышение выживаемости нейронов в отсроченный период preconditionирования.

На моделях ишемии и ишемии/реперфузии миокарда впервые проведено исследование механизмов действия нейротекторного пептида Семакс, хорошо зарекомендовавшего себя в клинике для лечения инсульта и улучшения мозговой деятельности, на развитие ишемического каскада. Было показано, что Семакс оказывает кардиотекторное действие, защищая выжившие кардиомиоциты после ишемии и ишемии/реперфузии. Впервые установлено, что основное действие Семакса направлено на состояние митохондрий и сократительного аппарата клетки. Эффекты Семакса, примененного в острый период развития инфаркта миокарда, связаны со сдерживанием повышения концентрации норадреналина в крови и роста метаболитов оксида азота. Применение Семакса сдерживает гиперактивацию симпатического отдела нервной системы и снижает повреждающее действие ишемии, что улучшает состояние кардиомиоцитов вне зоны ишемического повреждения и приводит к улучшению последующего восстановления миокарда.

Оценивая роль метаболитов NO в развитии инсульта и инфаркта миокарда, автор приходит к заключению, что их отсроченное от соответствующего эпизода ишемии появление в крови отражает скорее системные процессы, чем события в ишемизированной ткани. При этом важно, что preconditionирование, Семакс и реперфузия оказывают защитный эффект, препятствуя повышению уровня NO_2^-/NO_3^- .

На основе проведенных исследований и литературных данных С.А. Гавриловой предложена оригинальная схема регуляции активности митохондрий и поддержания их сохранности в условиях ишемии/реперфузии, ключевую роль в которой играет активация K^+_{ATP} —каналов.

Результаты исследования изложены в автореферате с достаточной полнотой, что создает четкое представление о структуре и содержании диссертационной работы в целом. Текст сопровождается подробно обсуждаемыми таблицами и рисунками, предоставляющими возможность оценить достоверность и убедительность полученных данных. В качестве технического замечания можно отметить расхождение в ряде случаев нумерации упоминаемых в тексте и представленных в автореферате таблиц (см. стр.32, 34-35)

Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты. Принципиальных замечаний нет. Состав публикаций автора соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям

Подводя итог, считаю, что содержание диссертации С.А. Гавриловой соответствует паспортам специальностей 03.03.01– «физиология» и 03.03.04– «клеточная биология, цитология, гистология» по биологическим наукам, а также критериям, определенным п.п. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Диссертация оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Гаврилова Светлана Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 03.03.01– физиология и 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Даю свое согласие на обработку персональных данных и внесение информации в систему «ИСТИНА»

Стволинский Сергей Львович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной нейробиологии

Место работы: ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.80

Телефон: 8 (495) 938-11-11

Email: svetlana.gavrilova@nck.ru

Стволинский С.Л.



«14» сентября 2020 г.

Подпись д.б.н. Стволинского С.Л.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь

ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Кандидат медицинских наук



Евдокименко А.Н.