

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Быченковой Марины Анатольевны «Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на течение экспериментальной хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы диссертационной работы

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин инвалидизации и смертности больных. Среди общей смертности в России они составляют 57%. Многочисленные эпидемиологические исследования, мета-анализы и систематические обзоры свидетельствуют, что хроническая сердечная недостаточность и артериальная гипертензия до сих пор остаются одним из самых распространенных и прогрессирующих неблагоприятных состояний системы органов кровообращения, несмотря на достаточно большой арсенал используемых лекарственных препаратов. Согласно современным рекомендациям российского кардиологического общества защита миокарда является неотъемлемой частью лечения патологии сердечно-сосудистой системы.

Поэтому поиск новых веществ для фармакологической коррекции этих заболеваний представляется актуальным. Перспективными в данном аспекте являются фитопрепараты.

Ранее установлено, что первоцвет весенний является богатым источником поливитаминов, тритерпеновых сапонинов, органических кислот, полифенольных соединений. Показано также, что он обладает эндотелио- и ангиопротекторной, антигипоксантной и антиоксидантной активностью. Учитывая ведущую роль эндотелиальной дисфункции и

окислительного стресса в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, следует считать обоснованным изучение влияния густого экстракта из травы первоцвета весеннего на течение экспериментальной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертонии (АГ). Поэтому актуальность диссертационного исследования Быченковой Марины Анатольевны, посвященной изучению влияния густого экстракта из травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) на течение экспериментальной хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертонии, не вызывает сомнений.

#### **Научная новизна исследований**

Впервые проведенные автором эксперименты, выполненные на современном методическом уровне, показали, что при пероральном введении ГЭТПВ оказывает кардиопротекторное и гипотензивное действие, сопоставимое с препаратами сравнения, ограничивает нарушение функции эндотелия, оказывает выраженное влияние на скорость и степень агрегации тромбоцитов, ограничивает развитие митохондриальной дисфункции. Научная новизна работы Быченковой М.А. подтверждена патентом РФ на изобретение.

Полученные результаты могут послужить основой для создания нового лекарственного фитопрепарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Научно-практическая значимость**

Диссертационное исследование Быченковой М.А. имеет высокий уровень научной и практической значимости. Комплексный подход, предложенный автором при изучении кардиопротекторного и антигипертензивного действия ГЭТПВ, используется в исследовательской работе лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств Научного центра инновационных лекарственных средств ВолгГМУ, кафедр фармакологии и биоинформатики, фармакологии и биофармации ФУВ

ВолгГМУ, фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института–филиала Волгоградского государственного медицинского университета, фармакологии и фармации ИДПО Башкирского государственного медицинского университета.

Кардиопротекторные и антигипертензивные свойства ГЭТПВ, выявленные автором, указывают на перспективу усовершенствования фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы**

Высокая степень достоверности полученных результатов и сделанных на их основе выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, поскольку автор убедительно аргументирует теоретические заключения данными, полученными в ходе проведения экспериментальной работы. Эксперименты выполнены на достаточном количестве животных. Одним из главных достоинств проведённого исследования является использование автором современных методов изучения фармакологических эффектов, выполненных на высокотехнологичном сертифицированном оборудовании в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств.

Для обработки полученных результатов диссертантом были применены современные методы статистического анализа.

#### **Общая оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация Быченковой Марины Анатольевны написана по традиционной схеме и изложена на 152 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами, 25 рисунками, приложением, оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка используемой

литературы. Список литературы включает 102 отечественных и 158 иностранных источников.

В разделе «Введение» автор аргументирует актуальность выполненного исследования, ясно излагает цель и задачи работы, научную новизну, научно-практическую значимость, приводит данные о методах исследования, степени достоверности и апробации полученных результатов, формулирует положения, вынесенные на защиту.

В обзоре литературы автор дает подробный анализ современного состояния знаний об этиологии, патогенезе ХСН и АГ, а также кардиопротекторном и гипотензивном действии фитопрепаратов.

Диссертантом обоснована необходимость поиска новых направлений фармакологической коррекции с использованием важнейших источников адаптированных биологически активных соединений. Показана перспективность применения фитопрепаратов с точки зрения широты терапевтического действия, малой токсичности при хронических заболеваниях, комплексного действия, доступности. Автор подчеркивает роль растительного сырья, как постоянного ресурса современной медицины, приводит данные рандомизированных клинических исследований с подробным анализом влияния различных фитопрепаратов на разных степенях и стадиях АГ, подчеркивая важность потенциала фитотерапии для эффективного лечения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Заключительная часть обзора литературы посвящена подробному изучению первоцвета весеннего. Автор разъясняет дальнейшее использование ГЭТПВ, как субстанции с максимальным выходом основных действующих веществ. Изложенные данные, в том числе сведения об эндотелио-, ангиопротекторной, антигипоксантной и антикоагулянтной активности у ГЭТПВ, позволили автору убедительно и аргументированно обосновать актуальность исследования и необходимость его проведения.

В главе 2 изложены материалы и методы исследования. Работа выполнена на нелинейных лабораторных крысах. Содержание главы

свидетельствует о том, что исследование проведено на очень высоком методическом уровне. Диссертантом обоснованы выбранные дозы и схемы введения ГЭТПВ в каждом эксперименте.

Автором описаны методы моделирования экспериментальной изопротеренол-индуцированной ХСН и, вызванной стрессорным воздействием и заменой питьевой воды на 1,8% раствор натрия хлорида экспериментальной АГ, исследования функциональных резервов сердца, вазодилатирующей функции эндотелия, степени и скорости агрегации тромбоцитов, определения фактора Виллебранда, оценки параметров плазменного гемостаза, уровня СРБ, функционального состояния митохондрий кардиомиоцитов крыс с экспериментальной ХСН, содержания первичных продуктов ПОЛ (по концентрации первичных- диеновых конъюгатов, и вторичных -дикетоны, малоновый диальдегид – продуктов), концентрации биомаркеров ХСН адреномедуллина и копептина.

Результаты исследования подвергнуты адекватной математической обработке в рамках стандартных методов вариационной статистики.

В третьей главе представлены данные по изучению гипотензивной активности ГЭТПВ и ее механизма действия. Показано, что наиболее выраженное снижение артериального давления (АД) исследуемый экстракт вызывает в дозе 60 мг/кг. В условиях экспериментальной АГ ГЭТПВ улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, вызывая более высокий, по сравнению с контрольной группой, прирост скорости кровотока в сонной артерии животных на введение ацетилхолина и выраженное снижение – при применении L-NAME. Густой экстракт обладает антиагрегантной активностью, снижает степень и скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Четвертая глава посвящена описанию кардиопротекторных свойств ГЭТПВ. Показано, что в условиях экспериментальной ХСН исследуемый экстракт способствует сохранению функциональных резервов сердца у животных на более высоком уровне по сравнению с контрольной группой,

что проявляется в увеличении прироста скоростей сокращения и расслабления миокарда, левожелудочкового давления (ЛЖД), максимальной интенсивности функционирования структур (МИФС) при нагрузке объемом, проведении пробы на адренореактивность и максимальной изометрической нагрузке. Изучение зависимости «доза-эффект» показало, что наиболее эффективной является доза 60 мг/кг. Установлено, что под влиянием ГЭТПВ снижается концентрация маркеров ХСН – адреномедуллина и копептина в плазме крови у крыс. Исследуемый экстракт улучшает антитромботическую функции эндотелия у животных с экспериментальной патологией, что проявляется в нормализации концентрации фибриногена, снижении скорости и степени агрегации тромбоцитов. ГЭТПВ обладает антиоксидантным действием, снижает содержание малонового диальдегида, усиливает активность супероксиддисмутазы, улучшает дыхательную функцию митохондрий кардиомиоцитов.

Далее автор проводит подробное обсуждение полученных результатов в сравнении с данными современных исследований. Полученные результаты в совокупности с литературными данными позволяют с достаточно высокой степенью вероятности утверждать, что ГЭТПВ обладает кардиопротекторными и антигипертензивными свойствами. Механизмы реализации защиты миокарда связаны с эндотелиопротекторными, антиоксидантными свойствами ГЭТПВ, способностью влиять на гемостаз.

Диссертация завершается 7 выводами, основанными на результатах анализа полученных данных.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, в том числе – 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, получен 1 патент на изобретение.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией у меня возникли следующие вопросы:

1. Почему Вы выбрали именно такую модель артериальной гипертензии, это авторская модель? Если нет, то как Вы ее валидировали?

2. Как Вы можете объяснить, что при увеличении дозы повышения антигипертензивной и кардиопротекторной активности исследуемого экстракта не наблюдалось, а в условиях экспериментальной ХСН у животных, получавших его в дозе 150 мг/кг наблюдается увеличение гибели животных?

Поставленные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общее положительное впечатление от представленного исследования.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Быченковой Марины Анатольевны на тему: «Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на течение экспериментальной хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии», выполненная под руководством к.м.н., доцента кафедры фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Иксановой Г.Р. при научном консультировании профессора кафедры фармакологии и биофармации ФУВ ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, доктора биологических наук, доцента Перфиловой В.Н. и представленная в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - поиска новых веществ растительного происхождения для фармакологической коррекции артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

По актуальности темы, методическому уровню, объему выполненных исследований, новизне и научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым действующим «Положением о

порядке присуждения ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 с изменениями постановления правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней) к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Быченкова Марина Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ,  
заведующий лабораторией фармакологии  
цереброваскулярных расстройств  
ФГБНУ «Научно-исследовательский  
Институт фармакологии имени  
В.В. Закусова»



Рубен Симонович Мирзоян

Подпись Р.С. Мирзояна заверяю  
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова»  
к.б.н.



В. А. Крайнева

«1» октября 2019 г.

125315 г. Москва, ул. Балтийская, 8  
тел. (495) 601-21-57, (499) 151-18-81  
Адрес электронной почты:  
zakusovpharm@mail.ru  
cerebropharm@mail.ru



**СВЕДЕНИЯ ОБ ОПОНЕНТЕ**  
 по диссертации Быченоквой Марины Анатольевны на тему: «Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на течение экспериментальной хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, Клиническая фармакология

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Мирзоян Рубен Симонович	1938, РФ	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», ведомственная принадлежность Российская академия наук, г. Москва, ЗДН РФ, д.м.н., профессор, заведующий	Доктор медицинских наук (14.00.25-фармакология, клиническая фармакология)	Профессор по специальности фармакология	14.03.06-фармакология, клиническая фармакология, медицинские науки	1. Авдюнина, Н.И. Синтез антиаритмической активности N-[2 (адмант-2-ил)-аминокарбонилметил] - N' - (диалкиламино алкилнитробензамидов Н.И.Авдюнина, А.И.Турилова Т.С.Ганьшина, Р.С.Мирзоян., [и др. // Хим-фарм. журнал, 2019, 53 (1), 24-29. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-1-24-29. 2. Мирзоян Р.С., Особенности фармакологической коррекции нару-

		лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств			<p>шений мозгового кровообращения при различных экспериментальных патологических состояниях.</p> <p>/Р.С.Мирзоян, Т.С.Ганьшина; Г.А.Ким [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2018, т.12№1. С. 31-37; DOI:10.25692/АСЕН.2018.1.5. Ис 0,688.</p> <p>3.Мирзоян Р.С., Фармакология разных направленных нейромедиаторны механизмов регуляции мозгового кровообращения</p> <p>/Р.С.Мирзоян, Т.С.Ганьшина; А.А.Горбунов [и др.] Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017, т.80, № 9, с.35-39.</p>
--	--	--	--	--	--

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», к.б.н.




В.А. Крайнева

Председателю диссертационного совета  
Д 208.008.02 академику РАН,  
д.м.н., профессору В.И.Петрову  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский  
Университет Минздрава России  
(400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1)

### ЛИЧНОЕ СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Мирзоян Рубен Симонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертационной работе Быченковой Марины Анатольевны на тему: «Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на течение экспериментальной хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии», представленной на соискание ученой степени по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (мед. науки).

Согласен на обработку моих персональных данных.

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

О месте и дате защиты информирован.



Рубен Симонович Мирзоян

Подпись доктора медицинских наук, профессора Р.С.Мирзояна «заверяю»

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», к.б.н.



В.А. Крайнева