

## 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

Проблема артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается одной из главных для практической медицины. АГ- одно из наиболее распространенных заболеваний в мире. Установлено, что им страдают 20-30% взрослого населения, а с возрастом распространенность увеличивается до 65% среди лиц старше 65 лет. Болезнь значительно повышает риск развития ХСН, острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца. Развитие ХСН представляет собой многокомпонентный процесс, который в итоге приводит к прогрессирующему снижению сократительной функции миокарда. ХСН в мире страдает 7% взрослого населения, в РФ-почти 8 млн человек (5,5%). По данным европейских и американских исследований ХСН и АГ остаются наиболее распространенными, прогностически неблагоприятными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на широкий спектр лекарственных средств для лечения АГ и ХСН, проблема далека от решения. Это обусловлено отсутствием высокоэффективных препаратов, способных воздействовать на основные звенья патогенеза заболеваний, вызывая минимальные нежелательные реакции.

Одним из перспективных направлений в поиске новых фармакологических средств является создание препаратов на основе растительного сырья. Эти вещества способны участвовать в регуляции всех

жизненно важных процессов в организме. Особый интерес представляет первоцвет весенний, обладающий эндотелио-, ангиопротекторной, антиоксидантной и антикоагулянтной активностью, что может служить основой для направленного влияния его на патогенетические звенья заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В этой связи весьма актуальной представляется тема диссертационной работы Быченковой М.А., посвященная изучению эффективности применения густого экстракта из травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) в условиях экспериментальной ХСН и АГ.

#### **Научная новизна исследований**

Научная новизна результатов диссертационного исследования автора состоит в том, что впервые на современном высокотехнологичном уровне проведено исследование гипотензивного и кардиопротекторного действия ГЭТПВ в условиях экспериментальной ХСН и АГ.

Впервые установлена эффективность влияния ГЭТПВ на уровень артериального давления (АД), функциональные резервы сердца, концентрацию биомаркеров ХСН у животных с ЭАГ и ХСН. Впервые изучено действие ГЭТПВ на функцию эндотелия, показатели плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ)/активность антиоксидантной системы (АОС) и функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов у крыс с ЭАГ и ХСН.

По существу, критериям научной новизны отвечает весь объем полученных в исследовании данных.

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

Диссертационное исследование Быченковой М.А. несомненно имеет высокий уровень научной и практической значимости.

Полученные данные о кардиопротекторном и антигипертензивном действии ГЭТПВ в условиях экспериментальной ХСН и АГ могут служить предпосылками для дальнейшей разработки и создания на его основе новых

лекарственных препаратов, повышающих эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний и качество жизни пациентов.

Иными словами, в работе дана подробная фармакологическая характеристика ГЭТПВ и оценен его терапевтический потенциал, что и составляет практическую значимость работы.

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

Высокий уровень достоверности полученных результатов и сделанных на их основе выводов обеспечен: последовательным построением работы, поэтапное выполнение которой дало возможность достичь поставленную цель; широким набором современных, адекватных задач экспериментальных методик, позволивших оценить влияние ГЭТПВ на уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений, функциональные резервы сердца, концентрацию биомаркеров у животных с ЭАГ и ХСН, на функцию эндотелия, показатели плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность антиоксидантной системы (АОС) и функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов; достаточным объемом экспериментальных данных; корректной математико-статистической обработкой полученных результатов.

В целом научно-методический уровень диссертации достаточно высокий. Он обеспечивает достоверность полученных автором результатов и обоснованность научных положений и выводов.

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

Диссертационное исследование изложено на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка используемой литературы, включающего 260 источника, из них 102 отечественных и 158 зарубежных авторов, приложения на 15 страницах. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 25 рисунками.



скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, концентрацию фактора Виллебранда в плазме крови по сравнению с животными группы контроля. По эффективности исследуемое вещество сопоставимо, а по некоторым показателям превосходит препараты сравнения.

В четвертой главе изучено кардиопротекторное действие ГЭТПВ в условиях экспериментальной ХСН.

Проведена оценка зависимости кардиопротекторного действия ГЭТПВ от дозы при экспериментальной ХСН, выявлена наиболее эффективная доза. По результатам моделирования изопротереноловой сердечной недостаточности показано, что у животных значительно снижаются ино- и хронотропные резервы сердца, о чем можно судить по более низкому по сравнению с интактной группой приросту скоростей сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД и ЧСС при проведении функциональных тестов- нагрузки объемом, пробы на адренореактивность, и максимальной изометрической нагрузки, а также по более низким значениям МИФС. ГЭТПВ у крыс с ХСН значительно улучшает вазодилатирующую функцию эндотелия, способствует нормализации показателей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. В условиях экспериментальной ХСН под действием ГЭТПВ снижается уровень кардиоселективных маркеров: адреномедулина и копептина. Показано также, что исследуемый экстракт ограничивает развитие митохондриальной дисфункции у крыс с ХСН, а также обладает антиоксидантным действием, снижает содержание продуктов ПОЛ, усиливает активность ферментов АОС, улучшает дыхательную функцию митохондрий кардиомиоцитов.

В обсуждении автором представлен серьезный анализ полученных результатов с учетом современной отечественной и зарубежной литературы. Высказываемые заключения хорошо аргументированы, что показывает высокую квалификацию соискателя и научную эрудицию.

Выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам, дают основание для практических рекомендаций.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, четко ставит цель и задачи, характеризует проведенное исследование, его научную новизну, научно-практическую ценность, внедрение работы, формулирует положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор подробно описывает этиологию, патогенез ХСН и АГ, терапевтический потенциал густого экстракта из травы первоцвета весеннего и перспективность его разработки как потенциального лекарственного средства.

В главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика методов экспериментального исследования кардиопротекторных и гипотензивных свойств ГЭТПВ. Автором был использован целый набор современных фармакологических и биохимических методов оценки кардиодинамики, вазодилатирующей функции эндотелия, тромбоцитарного и плазменного гемостаза, интенсивности процессов ПОЛ, активности антиоксидантных ферментов и функционального состояния митохондрий. Также автором изучено изменение уровня адреномедуллина и копептина-биомаркеров ХСН. Описаны методы статистической обработки результатов.

В третьей главе представлены результаты оценки гипотензивного действия ГЭТПВ в условиях стресс-индуцированной артериальной гипертензии.

Показана гипотензивная активность ГЭТПВ в условиях ЭАГ, вызванной длительным стрессорным воздействием и заменой питьевой воды на 1,8% раствор натрия хлорида, наиболее выраженная в дозе 60 мг/кг.

Также было изучено влияние ГЭТПВ на функцию эндотелия крыс в условиях ЭАГ. Исследуемый экстракт ограничивал нарушение функции эндотелия при экспериментальной АГ, что проявлялось в увеличении скорости кровотока в сонных артериях в ответ на введение ацетилхолина и снижении его в условиях блокады синтеза NO L-NAME в сравнении с показателями контрольной группы животных. В условиях ЭАГ ГЭТПВ оказывал выраженное антитромботическое действие, снижал степень и

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

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

1. Почему в работе Вы изучали 2 равнозначных для диагностики ХСН маркера – адреномедуллин и копептин, и не классические–натрийуретические пептиды?
2. Почему скорость потребления кислорода в метаболическом состоянии V3(4) внутри каждой экспериментальной группы для комплекса I + II ниже чем для комплекса I дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов?
3. Сколько серий исследований было выполнено и была ли воспроизводимость результатов?

Указанные вопросы не снижают общего положительного впечатления о рецензируемой научно-квалификационной работе и носят уточняющий характер.

В целом работа может быть охарактеризована как хорошо спланированное классическое фармакологическое исследование, которое имеет перспективы для продолжения.

Диссертант продемонстрировал умение логично и аргументированно оценивать фактический материал, грамотно его излагать и анализировать, что свидетельствует о высокой эрудиции, хорошей теоретической и практической подготовке, а совокупность полученных результатов дает основание рассмотреть возможность создания на основе ГЭТПВ отечественных кардиопротекторных препаратов.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании актуальности выбранной темы, научной новизны и практической значимости результатов исследования, возможности внедрения их в практику можно заключить, что 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 БГМУ при научном консультировании д.б.н., профессора Перфиловой Валентины Николаевны и представленная 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, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием, решающим актуальную научную проблему – создание на основе густого экстракта из травы первоцвета весеннего нового высокоэффективного и низкотоксичного фитопрепарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, имеющую большое значение для практического здравоохранения. Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 с изменениями постановления правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Зав. кафедрой фармакологии  
и клинической фармакологии, директор  
НИИ фармакологии живых систем ФГАОУ ВО  
«Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет»  
доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 Фармакология, клиническая  
фармакология, профессор  
308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85  
mpokrovsky@yandex.ru? (4722)30-13-73

М.В.Покровский





СВЕДЕНИЯ

на официального оппонента д.м.н., проф. Покровского М.В. по защите кандидатской диссертации соискателя М.А. Быченковой на тему: «Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на течение экспериментальной хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии» по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (мед.науки).

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защита на диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Основные 3 работы (за последние 3 года)
Покровский Михаил Владимирович	1960 Россия	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (ФГАОУ ВО Минздрава РФ БелГУ), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директор НИИ фармакологии живых систем	Доктор медицинских наук по специальности 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология	Профессор по специальности 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология	1 Исследование эндотелиопротективной активности фенольных производных — ингибиторов аргиназы-2 и тромбина/ Покровский М.В., Корокин М.В., Кудрявцев К.В. [и др.].// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2017.- Т.163, № 4. - С. 431-434. 2. Комплекс L-аргинина с сульфатом ацетата целлолозы и его влияние на развитие эндотелиальной дисфункции у крыс/ Шахно Е.А., Савицкая Т.А., Гриншпан Д.Д., Покровская Т.Г., Якушев В.И., Покровский М.В.// Химико-фармацевтический журнал.- 2017.-№ 11.- С.14-18. 3. Кардиопротекторные эффекты производных гетероциклических аминокислот и 5-гидроксииндолпиновой кислоты при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии/ Даниленко Л.М., Покровский М.В., Довгань А.П. [и др.].// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2018. - № 1. - С.90-96.

Проректор по науке НИУ «БелГУ»,

профессор

Константинов И.С.



Председателю диссертационного совета  
Д 208.008.02 академику РАН,  
д.м.н., профессору В.И.Петрову  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский  
Университет Минздрава России  
(400131, г. Волгоград, пл.Павших Борцов, д.1)

### ЛИЧНОЕ СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, директор НИИ фармакологии живых систем ФГАОУ ВО Минздрава РФ БелГУ Минздрава России 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.

Михаил Владимирович Покровский

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.В.Покровского «завещаю»

