

ОТЗЫВ

**второго официального оппонента на диссертационную работу
Таалайбековой Мээрим Таалайбековны на тему «Влияние милдроната на
метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в
условиях высокогорья и при последующей реадaptации к низкогорью»
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности 03.01.04 – биохимия**

**I. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и
общегосударственными программами (запросами практики и
развития науки и техники)**

Тема исследования Таалайбековой М.Т. связана с коррекцией нарушения метаболизма миокарда у крыс в условиях высокогорья и реадaptации к низкогорью. Климатические условия высокогорья воздействуют на все системы организмов, в том числе вызывают нарушения работы системы кровообращения. При акклиматизации к высокогорным районам под влиянием недостаточности кровообращения и биоклиматических факторов развивается ряд адаптационных реакций, направленных на сохранение физиологического баланса в организме животных и человека. Для улучшения состояния метаболизма миокарда при ИБС в условиях высокогорья и реадaptации в условиях низкогорья, что является дополнительным стрессом для организма, диссертант использовал милдронат – лекарство метаболического характера. Использование милдроната, который замедляет перенос жирных кислот через мембрану, ускоряет гликолиз, особенно важно в условиях гипоксии. Милдронат применяется в медицине для лечения ИБС, однако для решения вопроса об эффективности и безопасности применения тех или иных недостаточно хорошо изученных лекарств необходимо проведение дополнительных исследований.

Несмотря на широкое использование милдроната (мельдония), доступно лишь несколько клинических исследований или клинических испытаний его эффективности и безопасности.

Представленные в диссертации данные о маркерах процессов, происходящих у животных при ИБС, обитающих в условиях высокогорья, использовании милдроната могут быть полезными для коррекции медикаментозных подходов в лечении патологии сердца в клинической высокогорной медицине человека. В этой связи, актуальность диссертационного исследования Таалайбековой М. Т., направленное на изучение особенностей развития, лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии в условиях высокогорья и при реадaptации к низкогорью, не вызывает сомнений.

1

"ИНСТИТУТ БИОТЕХНОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ"	
Вход. №	13
от " 19 " 04 2008 г.	
ИНН 02403197110012	

II. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

В диссертации была четко поставлена цель и сформулированы адекватные задачи исследования, выверены теоретическая и методологическая основы исследования, использованы современные методы исследования. В связи с этим основные заключения соискателя обоснованы.

Достоверность полученных результатов подтверждается статистической обработкой данных и корректной трактовкой полученных результатов исследований.

Результаты, полученные в ходе научного исследования, сформулированы в восьми выводах.

Вывод 1. Результат обоснован, так как при исследовании животных с адреналиновым кардионекрозом количественное содержание всех основных биомаркеров сердечной мышцы (креатинфосфокиназы, аспаратаминотрансферазы, тропонина Т, белка, связывающего жирные кислоты) в крови достоверно повышался на 3-й день нахождения животных в Туя-Ашу, и снижался на 7-е и 30-е сутки реадaptации к низкогогорью.

Вывод 2. Результат получен при исследовании содержания лактата в сыворотке крови животных с экспериментальным катехоламиновым ардионкерозом, который достигал пиковых значений на 3-и сутки адаптации, и достоверно снижался на 3-и сутки реадaptации и оставался без изменений на 7-е и 30-е сутки реадaptации.

Вывод 3. Результат достоверно обоснован, так как у крыс с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом в сыворотке крови уменьшалось количественное содержание ионов натрия, кальция и магния; возрастал уровень ионов калия. Наиболее выраженные изменения показателей фракций этих ионов крови регистрировались на 3-и и 30-е сутки адаптации животных к условиям высокогорья, а также на 3-й и 30-й день реадaptации животных к условиям низкогогорья.

Вывод 4. Результат достоверен, так как у животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом отмечалось увеличение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, эти изменения были наиболее выражены на 3-и и 30-е сутки адаптации животных к условиям высокогорья, а также на 30-й день реадaptации животных к условиям низкогогорья.

Вывод 5. Результат обоснован, так как у животных с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом наблюдался высокий уровень оксидативного стресса, который обусловлен чрезмерным синтезом свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, максимальная степень

выраженности этих изменений была зафиксирована на 3-и сутки адаптации животных к условиям высокогорья, и на 3-и сутки реадаптации к низкогорью

Вывод 6. Результат обоснован, пероральное введение милдроната в дозе пятьдесят мг/кг массы тела один раз в сутки в течение десяти дней крысам с экспериментальным катехоламиновым некрозом миокарда приводило к снижению количества маркерных ферментов в разные периоды адаптации и реадаптации; продемонстрировало положительное воздействие на показатели обмена электролитов и соотношение проатерогенных (триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности) и антиатерогенных (липопротеинов высокой плотности) фракций липидов крови.

Вывод 7. Результат достоверен, так как корректирующее влияние милдроната на оксидативный стресс имело место у животных с экспериментальным кардионекрозом в условиях высокогорья и в разные сроки адаптации к условиям высокогорья. Изучаемый препарат не оказывал положительного влияния на выраженность оксидативный стресс на 3 сутки реадаптации, но при этом на 7 и 30 сутки реадаптации приводил к нормализации уровня малонового диальдегида и каталазы.

Вывод 8. Результат достоверен и обоснован, так как гистологическое исследование препаратов из срезов миокарда крыс с моделированным кардионекрозом выявило очагово-диффузное поражение всех отделов миокарда: дистрофию кардиомиоцитов, набухание и вакуолизацию цитоплазмы. Положительное влияние милдроната на структуру миокарда проявилось признаками регенерации стромы и кардиомиоцитов, пролиферацией мезенхимальных элементов в миокарде крыс

Заключение и выводы отличаются корректностью формулировок и обоснованностью. Результаты обработаны с применением современных методов исследования и статистической обработки,

Таким образом, полученные автором в ходе исследования результаты основаны на достаточном объеме исследованного материала, в связи, с чем обладают высокой степенью новизны, достоверности и практической значимости. Все выводы, положения и рекомендации, полученные и сформулированные автором в ходе работы, являются обоснованными, новыми и соответствующими поставленной цели и задачам. В ходе работы был получен ответ на все поставленные исследованием задачи, следовательно, достигнута его цель, проблема исследования решена. В целом диссертация является законченным исследованием и представляет решение актуальных задач.

II. Степень новизны исследования и полученных автором результатов.

Результат 1. Является новым, поскольку впервые получены экспериментальные данные об изменении уровней кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда в крови у животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания условиях высокогорья и при реадаптации к низкогорью.

Результат 2. Также является новым, так как в работе исследованы фракции липопротеинов, холестерина, лактата и содержание ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} в крови животных до и после моделирования некроза миокарда на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в горах и после возвращения в низкогорье.

Результат 3. Показано, что при определении продуктов перекисного окисления липидов (малоновыйдиальдегид, каталаза) в крови животных до и после моделирования некроза миокарда, и на фоне применения милдроната в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и при реадаптации к низкогорью получены новые данные.

Результат 4. Выявлено положительное влияние милдронатана морфологическую структуру миокарда у крыс с экспериментальным катехоламиновым некрозом в разные сроки пребывания в условиях высокогорья и последующей реадаптацией в низкогорье.

IV. Оценка внутреннего единства научных результатов, направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.

Представленные в диссертации результаты исследований характеризуются внутренним единством, так как они представлены в строгой последовательности для решения поставленной цели и задач работы. Результаты подтверждены экспериментальными работами, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов собственных исследований и полностью отражают суть поставленных задач.

1. В результате исследования было показано, что пероральное введение милдроната в дозе пятьдесят мг/кг массы тела один раз в сутки в течение десяти дней животным с адреналиновым кардионекрозом приводило к снижению количества маркерных ферментов креатинфосфокиназы, ТрТ, АсАТ, БСЖК. Уровень АсАТ в сыворотке крови животных после терапии в условиях низкогорья приблизился к показателям нормы, наблюдалось статистически значимое снижение уровней КФК-МВ и ТрТ в крови у животных с моделированным некрозом миокарда на 3-и сутки реадаптации, уровень ТрТ после введения милдроната в разные периоды

адаптации и реадaptации уменьшался до значений, находящихся в пределах физиологической нормы.

2. Под влиянием милдроната у животных с искусственно поврежденным миокардом наблюдалось снижение уровня ионов калия, и повышение уровня ионов натрия, кальция и магния, что позволяет говорить о положительном корригирующем влиянии милдроната на состав электролитов крови при катехоламиновом поражении миокарда. Введение милдроната крысам с экспериментальным адреналиновым кардионекрозом продемонстрировало, что исследуемый препарат оказывает благоприятное воздействие на биохимические показатели липидного профиля плазмы крови, оказывая проатерогенных (ХЛ, ЛПНП) и антиатерогенных (ЛПВП) фракций липидов крови. Результаты экспериментальной работы продемонстрировали, что пероральное введение милдроната в дозе пятьдесят мг/кг массы тела один раз в сутки в течение десяти дней крысам с экспериментальным адреналиновым кардионекрозом приводило к снижению количественного содержания лактата в сыворотке крови животных, что свидетельствует об эффективности применения милдроната при катехоламиновом поражении миокарда.
3. При изучении влияния милдроната на оксидативный стресс у крыс с экспериментальным кардионекрозом в условиях реадaptации к низкогорью установлено, что изучаемый препарат не оказывал положительного влияния на выраженность оксидативного стресса на 3 сутки реадaptации, но при этом на 7 и 30 сутки реадaptации приводил к нормализации уровня малонового диальдегида и каталазы.
4. Результаты морфологического изучения сердечной мышцы экспериментальных животных с моделированным кардионекрозом отчетливо продемонстрировали положительное влияние милдроната на структуру миокарда, которое проявилось признаками регенерации стромы и кардиомиоцитов, пролиферацией мезенхимальных элементов в миокарде крыс.

Все приведенные выводы основаны на результатах проведенных научных исследований. Как выводы, так и рекомендации имеют теоретическое значение для обосновывания особенностей течения модельной патологии и возможности использования милдроната для лечения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда человека, и животных в условиях высокогорья и после перемещения их в низкогорье (реадaptации).

Полученные данные по оценке эффективности милдроната при экспериментальном кардионекрозе в горах и при реадaptации к низкогорью могут служить основанием для коррекции медикаментозных подходов лечения патологии сердца в клинической высокогорной медицине.

V. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводы и заключения диссертации.

Основные научные результаты диссертации апробированы на республиканских и международных научно-практических конференциях, проходивших в странах СНГ, по результатам диссертации опубликовано 10 научных статей, из них 2 - в журналах, рекомендованных НАК КР, 8 - в зарубежных научных периодических изданиях, входящих в систему индексирования РИНЦ, что отвечает требованиям к опубликованию научных результатов для кандидатских диссертаций.

Результаты диссертационной работы прошли апробацию во многих научных международных конгрессах и конференциях, как за рубежом, так и в Кыргызской Республике.

VI. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы не имею.

Несмотря на все выше перечисленные достоинства представленной диссертационной работы, следует остановиться на следующих вопросах и недостатках:

1. Милдронат не оказывал положительного влияния на выраженность кардионекроза у крыс на 3-и сутки реадaptации, но при этом на 7-е и 30 сутки реадaptации приводил к нормализации уровня малонового диальдегида и каталазы, с чем это связано?
2. В обсуждении полученных результатов говорится об использовании эпинефрина, однако ни в методах, ни в полученных результатах это не оговаривается, почему?
3. Не пытались ли использовать милдроната еще в условиях высокогорья, поскольку процесс реадaptации является дополнительным стрессорным фактором при ИБС?
4. Можно ли результаты Ваших исследований, полученных на крысах, напрямую переносить на человека?
5. В диссертационной работе практически нет грамматических и стилистических ошибок.
6. В автореферате в рис. 3.4.1. не указаны условия эксперимента

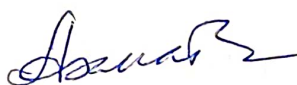
VII. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации, полностью характеризуют результаты проведенных исследований.

VIII. Соответствиеработы требованиям, предъявляемым к диссертациям согласно «Положения о порядке присуждения ученых степеней в КР».

Диссертационная работа ТаалайбековойМээримТаалайбековны«Влияние милдроната на метаболизм миокарда у животных с катехоламиновым кардионекрозом в условиях высокогорья и при последующей реадaptации к низкогорью», соответствует требованиям, предъявляемым НАК КРк кандидатским диссертациям согласно «Положения о порядке присуждения ученых степеней в КР», а диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.

Официальный оппонент:
зав. кафедры зоологии,
физиологии человека и животных
КНУ им.Ж.Баласагына,
доцент, к.б.н.



Ахматова А.Т.

Тодушев А.Т. Таалайбековой завершено.
Завед. каф. зоологии и физиологии человека и животных
Курамаев Н.Т.
Н.О.А.А.

