

ОТЗЫВ

Профессора Берестень Натальи Федоровны
на автореферат диссертации Сарапульцева Алексея Петровича на тему:
**«Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска
фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-
экспериментальное исследование)»**, на соискание ученой степени доктора
биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы определяется тем, что смертность от острого коронарного синдрома, в патогенез которого также играет роль воспаление, даже в развитых странах варьирует от 6 до 14 % (Widimský P. et al., 2012). Решением данной проблемы является только поиск принципиально новых, патогенетически обоснованных лекарственных средств, воздействующих не на симптоматику, а на патогенез заболеваний.

Целью представленной работы являлось теоретико-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда на примере биологически-активных соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов. Автором работы было впервые показано, что соединения ряда замещённых 1,3,4-тиадиазинов воздействуют на основные патофизиологические механизмы развития воспалительной реакции при инфаркте миокарда путём уменьшения гиперцитокинемии, иммуномодуляции, приводящей к уменьшению числа нейтрофилов и увеличению числа моноцитов в зоне воспаления, стимуляции апоптоза и снижения выраженности стрессорной реакции, возникающей в ответ на воспаление. Проведенные исследования создают основу для выявления и синтеза новых химических соединений, способных снижать выраженность стрессорного и воспалительного ответа, которые могут послужить основой для разработки патогенетически обоснованных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные автором **результаты** могут быть внедрены в научно-педагогическую деятельность ВУЗов медицинской и биологической направленности.

Методы работы отвечают современному технологическому уровню: были применены *in silico* методы компьютерного прогноза, в том числе молекулярной механики и квантовой химии, а также биохимические, иммуногистохимические, гематологические и гистоморфологические методы. Рецензируемый автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований и полученных выводов. В автореферате четко сформулирована актуальность, обозначена цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, описаны используемые методы и приведены результаты собственных исследований. Все приведенные экспериментальные данные изложены в таблицах и рисунках хорошего качества, что облегчает их восприятие. Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, ее содержанию. Основные положения диссертации отражены в 32 **публикациях**

в рецензируемых научных журналах, в том числе, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, представлены на конференциях международного уровня. Материалы публикаций, подтверждают обоснованность основных выводов и положений, выносимых на защиту.

Принципиальных замечаний и вопросов по выполненному исследованию нет. Автореферат в полной мере отражает основные разделы диссертационной работы. Представленная в автореферате схема иммунопатофизиологических механизмов стресс-лимитирующего действия производных 1,3,4-тиадиазинов при инфаркте миокарда, обобщающая результаты исследования раскрывает основные механизмы действия и полученные результаты.

В целом, на основании данных, представленных в автореферате Сарапульцева А.П. «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, считаю, что исследование представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – теоретико-биофармако-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда за счет коррекции стрессорного повреждения. Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

Профессор кафедры клинической физиологии
И функциональной диагностики
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ
Д.м.н.

Берестень Н.Ф.

Подпись *Н.Ф. Берестень*
удостоверяю:
Учёный Секретарь ФГБОУ
Минздрава России
Подпись _____
_____ Д.М.

125 993 Москва
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сарапульцева Алексея Петровича на тему:
«Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы определяется тем, что в настоящее время, по данным Росстата и соответствующих регистров, в Российской Федерации продолжают регистрироваться высокие уровни заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в целом и от инфаркта миокарда, в частности. В целом ряде случаев развитие инфаркта миокарда и его осложнений происходит в условиях проведения адекватного, с позиций действующих международных и национальных рекомендаций, лечения. Указанная ситуация диктует поиск принципиально новых подходов патогенетической терапии данного заболевания.

Целью представленной работы являлось теоретико-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда на примере биологически-активных соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов. Автором работы было впервые показано, что указанные вещества способны подавлять выраженность воспалительной реакции при инфаркте миокарда посредством уменьшения гиперцитокинемии, иммуномодуляции, приводящей к уменьшению числа нейтрофилов и увеличению числа моноцитов в зоне воспаления, стимуляции апоптоза и снижения выраженности стрессорной реакции, возникающей в ответ на воспаление.

Перспективность подхода, лимитирующего воспалительные реакции при инфаркте миокарда, в настоящее время получает все новые подтверждения. В частности, в завершившемся недавно исследовании CANTOS было показано, что противовоспалительный препарат канакинумаб, являющийся селективным ингибитором интерлейкина-1, достоверно снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий, при этом не затрагивая обмен липидов. Проведенные А.П. Сарапульцевым исследования создают основу для разработки новых перспективных препаратов, эффективных при лечении инфаркта миокарда.

Методы работы отвечают современному технологическому уровню: были применены *in silico* методы компьютерного прогноза, в том числе молекулярной механики и квантовой химии, а также биохимические, иммуногистохимические, гематологические и гистоморфологические методы. Рецензируемый автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований и полученных выводов. В автореферате четко сформулирована актуальность, обозначена цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, описаны используемые методы и приведены результаты собственных исследований. Выводы работы полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Основные положения диссертации отражены в 32 публикациях в рецензируемых научных журналах, в том числе, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, представлены на конференциях международного уровня. Материалы публикаций, подтверждают обоснованность основных выводов и положений, выносимых на защиту.

Автореферат в полной мере отражает основные разделы диссертационной работы. Представленная в автореферате схема иммунопатофизиологических механизмов стресс-лимитирующего действия производных 1,3,4-тиадиазинов при инфаркте миокарда,

обобщающая результаты исследования раскрывает основные механизмы действия и полученные результаты. Принципиальных замечаний и вопросов по выполненному исследованию нет.

В целом, на основании данных, представленных в автореферате Сарапульцева А.П. «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, считаю, что исследование представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – теоретико-биоинфармационно-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда за счет коррекции стрессорного повреждения. Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

Заведующий кафедрой терапии
Института Последипломного Профессионального
Образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, доктор медицинских наук

Е.А. Праскурничий

*Подпись Е.А. Праскурничий заверяю:
специалист по кадровой
отделе кадрового и документационного
обеспечения*



У.Т. Сорокина

Адрес Института: 123182, Москва, ул. Живописная, д.46, стр.1. Тел. 8(499)1909692.
E-mail: fmbsc-fmba@bk.ru. Сайт <http://www.ippofmbsc.ru>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сарапульцева Алексея Петровича на тему:
«Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы определяется тем, что заболеваемость, инвалидизация и смертность от инфаркта миокарда остаются на высоком уровне в развитых странах и России и, несмотря на тенденции к ее уменьшению (снижение заболеваемости первичным инфарктом), остаются причиной 653,9 случаев смерти на 100 тыс. населения (Самородская и соавт., 2017). Ежегодный экономический ущерб от инфарктов миокарда и инсультов в России составляет до 30 млрд руб. Более того отмечается рост заболеваемости повторным инфарктом миокарда на 14,9% до 24,7 случаев на 100 тыс. населения, что может быть связано с недостатками амбулаторного лечения. Это свидетельствует о необходимости разработки новых способов патогенетической терапии заболевания и поиска новых типов лекарственных препаратов.

В представленной работе, на основании проведенных расчетных исследований *in silico* и экспериментов *in vivo*, впервые доказана принципиальная возможность нового патогенетического подхода к лечению инфаркта миокарда за счет коррекции основных проявлений стрессорной реакции.

Несомненна **практическая и теоретическая значимость** работы, которая заключается в экспериментальном доказательстве возможности медикаментозного обеспечения кардиопротективного эффекта при инфаркте миокарда за счет действия на центральные звенья развивающейся стрессорной реакции. Проведенное автором экспериментальное обоснование возможности системного воздействия на иммунопатофизиологические формы реакции организма на повреждение, приводящие к развитию воспалительного процесса и стрессорной реакции, позволяет предложить новые подходы к разработке и получению новых лекарственных препаратов, обладающих свойствами регуляторов иммунопатофизиологических процессов при воспалении и стрессе.

Полученные автором результаты могут быть использованы в рамках педагогической деятельности ВУЗов медицинской и биологической направленности и научно-исследовательских учреждений, занимающихся проблематикой сердечно-сосудистых заболеваний.

Методы работы находятся на достаточно высоком технологическом уровне с использованием современных методов компьютерных прогнозов, в том числе методов молекулярной механики и квантовой химии. Для оценки результатов экспериментов *in vivo* использованы высокотехнологичные биохимические, иммунногистохимические и гистоморфологические методы исследований. В автореферате четко сформулирована актуальность, обозначена цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, описаны используемые методы и приведены результаты собственных исследований. Рецензируемый автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, также представленных в таблицах, рисунках и графиках хорошего качества. Достоверность работы основана на достаточном числе животных, использованных в экспериментах и глубоком анализе полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки. Выводы работы

полностью соответствуют поставленной цели и задачам, ее содержанию, базируются на результатах проведенных расчетных и экспериментальных исследований. Основные положения диссертации отражены в 32 научных работах, опубликованных в рецензируемых научных журналах, в том числе, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, что подтверждает обоснованность основных выводов и положений, выносимых на защиту.

Принципиальных замечаний и вопросов по выполненному исследованию нет. Автореферат в полной мере отражает основные разделы диссертационной работы. Представлена детальная схема иммунопатофизиологических механизмов стресс-лимитирующего действия производных 1,3,4-тиадиазинов при инфаркте миокарда на примере соединения L-17, обобщающая результаты исследования.

На основании информации, представленной в автореферате Сарапульцева А.П. «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, считаю, что исследование представляет собой законченную научно-исследовательскую работу. Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

Научный руководитель
ФГБУН Государственного научного центра Российской Федерации -
Института медико-биологических проблем РАН
Российской академии наук
(ГНЦ РФ ИМБП РАН),

академик РАН

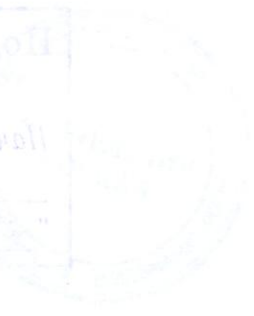
А.И. Григорьев

« _____ » _____ 2018 г.



Организация – ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН.
Адрес организации: 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д.76а. Тел. +7(499)1851573.
e-mail – doc@imbp.ru, сайт – <http://www.imbp.ru>

Подпись: _____
Исполнительный директор РАН
(Т.Н. Гурьянова)



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сарапульцева Алексея Петровича на тему: «**Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)**», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы определяется тем, что смертность от острого коронарного синдрома, в патогенез которого также играет роль воспаление, даже в развитых странах варьирует от 6 до 14 % (Widimský P. et al., 2012). Решением данной проблемы является только поиск принципиально новых, патогенетически обоснованных лекарственных средств, воздействующих не на симптоматику, а на патогенез заболеваний.

Целью представленной работы являлось теоретико-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда на примере биологически-активных соединений из группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов. Автором работы было впервые показано, что соединения ряда замещённых 1,3,4-тиадиазинов воздействуют на основные патофизиологические механизмы развития воспалительной реакции при инфаркте миокарда путём уменьшения гиперцитокинемии, иммуномодуляции, приводящей к уменьшению числа нейтрофилов и увеличению числа моноцитов в зоне воспаления, стимуляции апоптоза и снижения выраженности стрессорной реакции, возникающей в ответ на воспаление. Проведенные исследования создают основу для выявления и синтеза новых химических соединений, способных снижать выраженность стрессорного и воспалительного ответа, и могут послужить основой для разработки патогенетически обоснованных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний.


Методы работы отвечают современному технологическому уровню: были применены *in silico* методы компьютерного прогноза, в том числе молекулярной механики и квантовой химии, а также биохимические, иммуногистохимические, гематологические и гистоморфологические методы. Рецензируемый автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований и полученных выводов. В автореферате четко сформулирована актуальность, обозначена цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, описаны используемые методы и приведены результаты собственных исследований. Все приведенные экспериментальные данные изложены в таблицах и рисунках, что облегчает их восприятие. Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, ее содержанию. Основные положения диссертации отражены в 32 **публикациях** в рецензируемых научных журналах, в том числе, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, представлены на конференциях международного уровня.

Принципиальных замечаний и вопросов по выполненному исследованию нет. Автореферат в полной мере отражает основные разделы диссертационной работы. Представленная в автореферате схема иммунопатофизиологических механизмов стресс-лимитирующего действия производных 1,3,4-тиадиазинов при инфаркте миокарда, обобщающая результаты исследования раскрывает основные механизмы действия и полученные результаты.

В целом, на основании данных, представленных в автореферате Сарапульцева А.П. «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, считаю, что исследование представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – теоретико-биоинфармационно-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда за счет коррекции стрессорного повреждения. Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

Заведующий кафедрой общей патологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ

Минздрава России, доктор медицинских наук
(14.03.03 – патологическая физиология)
профессор

 Сергей Васильевич Бойчук

Подпись д.м.н., профессора С.В. Бойчука заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета доцент

 Радченко О.Р.

Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел. (843)236-72-63; e-mail: boichuksergei@mail.ru

Казанский ГМУ: телефон приемной ректора: (843) 236-06-52;

<http://www.kgmu.kcn.ru> Адрес электронной почты: rector@kgmu.kcn.ru

ОТЗЫВ

*На автореферат диссертации Сарапульцева Алексея Петровича
«Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска
фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-
экспериментальное исследование)»*

Актуальность темы диссертационной работы Сарапульцева А.П. не вызывает сомнений. Она высокая. Общеизвестно, что среди множества сердечно-сосудистых заболеваний инфаркт миокарда (ИМ) занимает особое положение. Внутрибольничная смертность от ИМ в разных странах колеблется от 6 до 14 %, а в постстационарный (1-5-10) летний период смертность этих больных (как мужчин, так и, особенно, женщин) существенно возрастает (соответственно до 7, 14 и 24 %). Причем, в России она возникает чаще (а проводимая реваскуляризация сердца с ИМ реже, чем в ряде западных стран (особенно, в Канаде, Северной Америке, Японии), где реваскуляризация сердца выполняется значительно чаще.

Одновременно отмечено (по данным INTER HEART 2014), что важный вклад в развитие ИМ вносят психосоциальные факторы и дистрессорные реакции.

В тоже время недостаточно изучены патофизиологические механизмы развития дистресса и его влияние на формирование ИМ.

При этом фармакологические способы и средства патогенетического воздействия на индуцируемые дистрессом ишемию и инфаркт миокарда отсутствуют.

Оценка выполненной диссертантом научной работы

А.П. Сарапульцев грамотно сформулировал и решил цель, 7 задач, 5 выносимых на защиту научных положений, 7 выводов и представил 3 практические рекомендации.

Диссертационная научная работа отличается большой новизной.

Автором впервые проведены и получены следующие новые и достоверные факты: *во-первых*, проведено трехмерное компьютерное моделирование химических соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов; *во-вторых*, глубоко проанализированы особенности взаимодействия этих соединений со многими рецепторными белками-мишенями организма; *в-третьих*, показана отчетливая способность этих соединений не только уменьшить величину моделируемого инфаркта, но и предотвращать его рецидивирование (что было защищено соответствующим патентом РФ в 2010 году); *в-четвертых*, выявлен иммуномодулирующий эффект этих соединений, проявляющийся в сниженной нейтрофильной и увеличенной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации зоны ИМ; *в-пятых*, показана их способность стимулировать процессы апоптоза и уменьшать как зоны повреждения миокарда, так и их рецидивирование, а также ускорять репаративные процессы при ИМ; *в-шестых*, отмечено, что эти соединения уменьшают развитие иммобилизационного стресса.

Теоретическая и практическая значимость рецензируемой научной работы несомненна. На основании грамотно проведенных исследований *in silico* и *in vivo* в опытах на лабораторных крысах на модели острого ИМ (подтвержденного патентом РФ) доказана возможность медикаментозной реализации кардиопротективного эффекта при ИМ. Убедительно показано, что активизация стресс-лимитирующей системы, способной тормозить центральные звенья стресс-реализующей системы, позитивно сказывается на развитии ИМ.

На основании глубокого и всестороннего исследования автор экспериментально обосновал возможность (при помощи химических соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов) системного воздействия на иммунопатофизиологические реакции организма на повреждения, приводящие к развитию выраженного воспалительного процесса и интенсивной стрессорной реакции организма.

Автор обоснованно предложил новые подходы к разработке и получению новых лекарственных препаратов, обладающих свойствами регуляторов иммунофизиологических процессов при флогогенных и стрессовых повреждениях.

Результаты собственных исследований автора представлены в автореферате в полном объеме. Они наглядно свидетельствуют о важной роли дистрессорных реакций в патогенезе ИМ и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Автором показан широкий спектр биологического действия и выявлены основные молекулярные мишени стресс-лимитирующего и кардиопротективного действия химических соединений группы замещенных 1,3,4-тиадиазинов. НИР диссертанта поддержана грантами РФФИ-Урал и программами Президиума УрО РАН.

Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели, сформулированным задачам, содержанию диссертационного труда, базируются на объективных результатах проведенных расчетных и экспериментальных исследований.

Основные положения диссертации отражены в 32 научных работах, опубликованных в рецензируемых научных журналах, в том числе, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science.

Полученные автором результаты могут быть использованы в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах ВУЗов медицинской и биологической направленности и в научно-исследовательской работе, а также для планирования получения новых ФАВ.

Рецензируемый автореферат написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, использованием качественных рисунков и таблиц, что облегчает их восприятие.

В разделе «материалы и методы» рецензируемой работы представлены современные техники компьютерного прогноза в специализированных

компьютерных программах, в том числе методы молекулярной механики и квантовой химии, а также современные патофизиологические, биохимические, иммуногистохимические и гистоморфологические методы.

План научных исследований диссертанта одобрен этическим комитетом.


Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет.

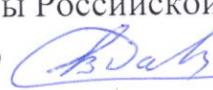
Заключение

Представленные в автореферате диссертации Сарапульцева А.П. «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», новые, интересные и ценные данные позволяют заключить, что данное исследование представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – теоретико-экспериментального обоснования нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда за счет эффективной коррекции его стрессорного повреждения путем использования новых фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия.

Рецензируемая работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, с изменениями, утвержденными 21.04.2016 г. №335 и 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

Автор диссертации, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

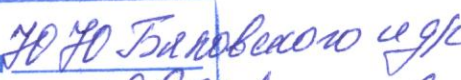
Зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор  Ю.Ю.Бяловский

Профессор той же кафедры
Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор  В.В.Давыдов



Подпись руки

заверяется





Адрес организации:

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России –
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9. Тел. 8(491) 246-08-01. E-mail:
rzgmu@rzgmu.ru. Сайт – <http://www.rzgmu.ru>.

Секция

Вопросы, связанные с организацией и проведением конкурсов, аукционов, тендеров, а также с другими вопросами, связанными с деятельностью организации, рассматриваются на заседаниях Секции. Секция создается в целях координации деятельности по организации и проведению конкурсов, аукционов, тендеров, а также с другими вопросами, связанными с деятельностью организации. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов.

Секция создается в целях координации деятельности по организации и проведению конкурсов, аукционов, тендеров, а также с другими вопросами, связанными с деятельностью организации. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов.

Секция создается в целях координации деятельности по организации и проведению конкурсов, аукционов, тендеров, а также с другими вопросами, связанными с деятельностью организации. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов. Секция создается в составе: Председателя, заместителя Председателя, членов.

Подпись: _____
Секретарь: _____

В диссертационный совет Д 004.027.02
при ИИФ УрО РАН, 620049,
г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Сарапульцева Алексея Петровича «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Развитие научного направления, исследующего реакции организма на повреждение, определило создание концепции многоуровневой организации управления воспалительным процессом (В.А. Черешнев). Особое место в ней отводится нейроэндокринной регуляции, обеспечивающей интеграцию иммунопатофизиологических механизмов в очаге воспаления. Имеющиеся сведения по данному вопросу свидетельствуют о том, что дисбаланс этой регуляции в виде чрезмерной активации стресс-реализующих систем способен оказать отягощающее влияние на выраженность альтернативных проявлений воспалительного процесса и его последующее течение. В этой связи изучение патогенетических механизмов, опосредующих подобное негативное влияние стресса и разработка подходов к его ограничению через лимитирование стрессорной реакции, несомненно является актуальной проблемой, решение которой имеет фундаментальное значение для понимания механизмов системного воздействия на иммунопатофизиологические процессы при воспалении, а также для обоснования возможности их коррекции с целью предотвращения критических осложнений.

В рамках решения поставленных задач автором впервые с помощью компьютерного 3D-моделирования проведен системный анализ множественных молекулярно-нацеленных эффектов взаимодействия представителей группы 1, 3, 4-тиадазинов с наиболее вероятными белками-мишенями, участвующими в синаптической передаче и транспорте нейромедиаторов. Им выделен спектр такого взаимодействия, включающий семь наиболее важных мишеней, а также определен механизм влияния препаратов на ЦНС, реализуемый через одновременное ингибирование обратного нейронального захвата дофамина, норадреналина и серотонина. Весьма существенными представляются экспериментальные данные (модель иммобилизационного стресса), свидетельствующие о том, что модулирующий эффект препарата (L-17) в отношении указанных нейротрансмиттерных систем приводил

к ослаблению выраженности стрессорной реакции в виде снижения уровня стресс-индуцированной гипергликемии и клеточного опустошения тимуса. Это позволило автору выдвинуть аргументированное положение о стресс-лимитирующей активности используемого представителя тиадиазинов. Наиболее значимым и логически обоснованным является раздел работы, исследующий влияние стресс-лимитирующего эффекта препарата на выраженность воспалительного процесса и течение экспериментального инфаркта миокарда. С использованием биохимических, иммунологических, морфологических методов автором убедительно показан положительный результата такого эффекта в виде ограничения распространенности и глубины зоны альтерации, уменьшения некробиотической гибели кардиомиоцитов, ослабление гиперферментемии и экспансии провоспалительных цитокинов, предотвращения рецидивирования инфаркта. Общетеоретическое значение этих результатов заключается в постулировании положения о ведущем влиянии характера стрессорной реакции, возникающей при повреждении, на интенсивность ответной воспалительной реакции.

Работа носит фундаментальный характер, а ее практическая ценность заключается в экспериментальном обосновании выявления и синтеза новых химических соединений, способных регулировать иммунопатофизиологические механизмы воспаления и стрессорный ответ организма. Результаты работы достаточно полно отражены в печати и представлены в публичных докладах. Автореферат написан хорошим научным языком и информативен. Материал изложен последовательно, логично и аргументировано. Основные научно-практические результаты представлены автором в соответствии с целью и задачами исследования. По актуальности, методическому уровню, научно-практической новизне, степени обоснованности научных положений и выводов работа Сарапульцева А.П. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «14.03.03 – патологическая физиология», а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Заведующий кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России)
460000, Российская Федерация, Оренбургская область, г. Оренбург, ул. Советская 6
Телефон / факс: 8-(3532)-77-24-59 orgma@esoo.ru
доктор медицинских наук
(14.03.03 патологическая физиология), профессор


Б.А. Фролов

Личную подпись профессора Б.А. Фролова удостоверяю
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО ОрГМУ


Е.Н. Бердникова



Личную подпись

заверяю

Начальник отдела кадров

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сарапульцева Алексея Петровича на тему:

«Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Проблемы диагностики, патогенеза и лечения инфаркта миокарда остаются одной из значимых в современной кардиологии. Новые лечебно-диагностические достижения современной медицины, внедрение в практику высокоэффективных фармакологических средств и развитие сердечно-сосудистой хирургии по-прежнему не решают проблему высокой смертности и инвалидизации при развитии инфаркта миокарда (Чичкова М.А. и др., 2016). При этом внедрение современных методов диагностики и лечения острых и хронических форм ИБС требует от кардиологов понимания этиологии и патогенеза ишемии миокарда в конкретной клинической ситуации (Желнов В.В. и др., 2016), что обуславливает **актуальность** представленной работы. Не меньшей актуальностью характеризуется и направленный, патогенетически обоснованный поиск новых способов лечения данной патологии, чему также посвящена тематика исследования.

В рамках представленной работы автор представил теоретико-экспериментальное обоснование нового способа патогенетической терапии инфаркта миокарда за счет коррекции центральных звеньев стрессорной реакции, на примере биологически-активных соединений группы замещённых 1,3,4-тиадиазинов. В результате было выявлено действие химических соединений ряда замещённых 1,3,4-тиадиазинов на основные патофизиологические механизмы развития воспалительной реакции при инфаркте миокарда, что проявлялось в виде уменьшения гиперцитокинемии и иммуномодуляции, приводящей к уменьшению числа нейтрофилов и увеличению числа моноцитов в зоне воспаления, стимуляции апоптоза и снижения выраженности поствоспалительной стрессорной реакции. Проведенные исследования создают возможности для разработки новых терапевтических подходов к лечению инфаркта миокарда и синтезу новых химических соединений, способных снижать выраженность стрессорного и воспалительного ответов. В работе применялись современные *in silico* методы компьютерного прогноза, в том числе методы молекулярной механики и квантовой химии, а также были выполнены биохимические, иммуногистохимические, гематологические и гистоморфологические исследования.

Автореферат диссертационного исследования написан традиционно, со строгим и логическим изложением данных собственных исследований, которые также приведены в таблицах и рисунках хорошего качества, что облегчает их восприятие. В автореферате четко сформулирована актуальность, обозначена цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, описаны используемые методы и приведены результаты собственных исследований. Выводы работы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, ее содержанию. Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на использовании автором достаточного числа экспериментальных животных, методологически обоснованном выборе методов исследования и использовании современных методов статистической обработки полученных результатов, в том числе с применением специализированных программ Statistica v. 8.0 for Windows и IBM SPSS Statistics 19.

Основные положения диссертации отражены в 32 публикациях в рецензируемых научных журналах, в том числе, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, представлены на научных конференциях международного уровня, что подтверждает обоснованность выводов и положений, выносимых на защиту. Представленная в автореферате блок-схема иммунопатофизиологических механизмов стресс-лимитирующего действия производных 1,3,4-тиадиазинов при инфаркте миокарда, обобщающая результаты исследования, раскрывает основные механизмы действия исследуемых соединений и обосновывает выводы работы

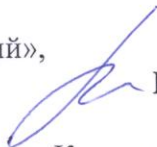
Принципиальных замечаний и вопросов по выполненному исследованию нет.

На основании данных, представленных в автореферате Сарапульцева А.П. «Патофизиологические механизмы развития дистресса и обоснование поиска фармакологических препаратов стресс-лимитирующего действия (теоретико-экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, считаю, что исследование представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, содержащую решение конкретной научной проблемы – теоретико-экспериментальное обоснование нового метода патогенетической терапии инфаркта миокарда за счет коррекции стрессорного повреждения.

Работа по своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему исследований отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям согласно раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 –

патологическая физиология, биологические науки. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки.

Заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
доктор медицинских наук



Кашталап Василий Васильевич

Подпись доктора медицинских наук Кашталапа В.В. удостоверяю:
Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук



Казачек Яна Владимировна

« 04 » сентября 20

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-308, факс: 8(3842) 643-410.

e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru