

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук Потехиной Виктории Маратовны**  
**на тему: «Адренергическая регуляция биоэлектрической активности**  
**миокарда легочных вен млекопитающих и её изменение в**  
**постнатальном онтогенезе»**  
**по специальности 03.03.01 – «Физиология»**

**Общая характеристика работы**

Диссертация В.М.Потехиной представляет собой экспериментальное физиологическое исследование, сочетает в себе методы экспериментальной электрофизиологии, гистохимии и иммуногистохимии. Работа выполнена на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста по традиционному плану, состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, заключение, выводы, список сокращений, список литературы. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 7 журнальных статьях, две из них имеют Impact Factor более 3. Материалы работы апробированы на крупных международных и всероссийских научных форумах.

**Актуальность избранной темы**

Фибрилляция предсердий представляет собой значительную медицинскую проблему, она ассоциирована с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в особенности с цереброваскулярными нарушениями. В значительной степени, фибрилляция предсердий обусловлена патологическими электрофизиологическими свойствами легочных вен. Изучение механизмов формирования проаритмической активности в

легочных венах исключительно важно для профилактики и/или лечения фибрилляции предсердий. Автором эта практически важная проблема решается в двух классических аспектах: автономной регуляции и становления физиологических функций в онтогенезе, - поэтому можно заключить, что диссертационная работа актуальна и с теоретической, и с практической точки зрения.

### **Степень обоснованности научных положений и выводов**

Автором четко сформулированы цель и задачи работы, приведено обоснование. Обзор литературы показывает очень хороший уровень знания автором научной литературы. Импонирует то, что, углубляясь в детали, В.М.Потехина не выходит за рамки изучаемых вопросов – обзор получается хорошо сфокусированным. Описание методов дает полное представление о сути выполненных экспериментов. У работы хороший дизайн, автор детально проверяет все возможные «развилки» в логике исследования, в то же время работа смотрится цельно, читается легко. Изложение и последующее обсуждение результатов ясное, совместно с описанием методов позволяет отследить реализацию поставленных задач. Выводы корректные, полностью основаны на полученных результатах и соответствуют поставленным цели и задачам.

### **Достоверность**

Диссертационное исследование хорошо спланировано, используются современные, соответствующие цели и задачам работы методы физиологического эксперимента. Результаты проанализированы с использованием адекватных статистических методов с помощью современного программного обеспечения.

## Новизна полученных результатов

В.М.Потехина получила новые, заслуживающие пристального внимания, как с чисто теоретической, так и практической точки зрения, результаты. Были изучены онтогенетические аспекты возникновения эктопической проаритмической автоматии (авторская формулировка). Было показано, как в устьях легочных вен активность изменяется в раннем постнатальном онтогенезе параллельно с формированием симпатической иннервации. Развитие автоматизма легочных вен в этот период представлено несколькими фазами. В первые сутки это практически характеристики латентного пейсмейкера, похожие на характеристики синусного узла, затем – подавление ритмической активности и формирование электрофизиологических свойств, близких предсердному миокарду, и, наконец, в течение нескольких недель, формирование проаритмических свойств, связанных с деполяризацией потенциала покоя и генерацией потенциалов действия под влиянием норадреналина. В работе четко показано, что электрофизиологические характеристики легочных вен меняются в период раннего онтогенеза, причем направленность этих изменений противоположна направленности изменений в рабочем миокарде.

Стимулируя адренорецепторы с помощью селективных и неселективных агонистов (изопротеренол, фенилэфрин, норадреналин), удалось продемонстрировать сложный, как минимум, двухфазный характер адренергических влияний на биоэлектрическую активность легочных вен. В частности, установлено, что активация  $\beta$ - и  $\alpha_1$ -адренорецепторов приводит к противоположным изменениям потенциала покоя (соответственно гиперполяризации и деполяризации). В то же время, ни один из селективных агонистов, в отличие от норадреналина, не вызывал спонтанных потенциалов действия, для чего, по-видимому, требуется сочетанная стимуляция адренорецепторов обоих видов. Я считаю, что последний тезис не был доказан строго (например, с помощью совместной аппликации изопротеренола и фенилэфрина), но, тем не менее, аргументы в его пользу приведены сильные.

Выявлены наиболее вероятные механизмы изменения потенциала покоя в миоцитах легочных вен:  $\beta$ -адренорецептор-зависимая гиперполяризация за счет «классическим» каскадом АС/сАМР/РКА и частично РКА-независимыми механизмами и  $\alpha$ -адренорецептор-зависимой деполяризации за счет ингибирования IK1. По данным В.М.Потехиной, пуриновые соединения, выступающие в качестве комедиаторов в адренергических окончаниях, оказывали гиперполяризующее действие на ПП пропорционально возрасту и величине спонтанной деполяризации. В результате, пурины как бы уравнивали эффекты основных медиаторов – катехоламинов.

Диссертация В.М.Потехиной производит очень хорошее впечатление, как по сути, так и в отношении изложения и оформления. У меня возникло два вопроса, касающихся, в основном, трактовки результатов, и два небольших замечания.

### **Вопросы по диссертации**

Каким образом контролировались эксперименты с хронической десимпатизацией? То есть, насколько можно быть уверенным в том, что животные, получавшие гуанетидин, отличаются от группы сравнения именно благодаря «десимпатизирующему эффекту» этого препарата? Ясно, что было сравнение десимпатизированных животных с нормальными и факт десимпатизации был верифицирован, но мы вправе допускать, что у гуанетидина имеются и другие эффекты. Поскольку препараты десимпатизированных животных утрачивают способность отвечать генерацией потенциалов действия в ответ на норадреналин, можно предположить, что прием гуанетидина приводит также к утрате рецепторного аппарата, или каких-то других элементов сигнального каскада, а, возможно, обладает и просто общетоксическим действием. Иными словами, нет сомнения в том, что наблюдаемые эффекты связаны с гуанетидином, есть сомнения в том, что они обусловлены десимпатизацией.

Имеются ли данные о возбуждении миокарда легочных вен волной возбуждения, распространяющейся из предсердий, в нормальном сердце? Каково может быть функциональное значение миокардиальных рукавов легочных вен в здоровом сердце, в особенности таких длинных, как у крыс?

### **Замечания по работе**

При оценке влияния на изучаемые параметры со стороны внутриклеточного кальция при помощи аппликации веществ, влияющих на транспорт кальция в саркоплазматическом ретикулуме (кофеин, рианодин), следовало бы контролировать уровень кальция (например, с помощью регистрации флуоресценции с Fluo-4). Проблема в том, что при длительном действии кофеина или рианоидина, способствующих выходу кальция в саркоплазму через рианоидиновые рецепторы, значительная часть кальция может удаляться из клетки через Na-Ca обменник. При этом содержание кальция внутри клетки может быть не выше обычного (как ожидается), а даже ниже.

На рисунке 3.2 было бы правильнее показать репрезентативные графики не только потенциала покоя, но и потенциалов действия предсердий.

Указанные замечания совершенно не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.01 – «Физиология» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

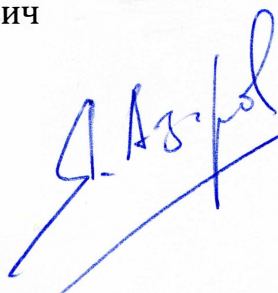
Таким образом, соискатель Потехина Виктория Маратовна вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – «Физиология».

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, доцент  
ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК  
лаборатории физиологии сердца

Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения  
Российской академии наук Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный  
центр Уральского отделения Российской академии наук»

АЗАРОВ Ян Эрнестович



Подпись Азарова Ян Эрнестовича заверяю.  
Документовед ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН  
Прокорова Н.Ф.  
06.03.2020 г.



Контактные данные: Азаров Ян Эрнестович

Должность, звание: Главный научный сотрудник, доцент

Место работы и адрес работы: Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», лаборатория физиологии сердца. 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул.Первомайская, д. 50, Тел.: (8212)240085; e-mail: office@physiol.komisc.ru

Телефон рабочий:

Адрес эл почты рабочей:

Специальность, по которой защищена диссертация оппонентом:

03.00.13 – Физиология