

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»

Актуальность работы определяется следующими моментами. Заболевания системы кровообращения являются ведущей причиной потери трудоспособности и смертности населения, что подчеркивает необходимость всестороннего изучения сердечно-сосудистой системы, в том числе фундаментальных механизмов регуляции ее функций. Миокард легочных вен может являться источником формирования очагов эктопической автоматии, способствующих возникновению предсердных аритмий. Общеизвестно, что нарушения в функционировании сердечно-сосудистой системы в период раннего онтогенеза могут оказывать негативное воздействие на состояние здоровья организма во взрослом возрасте. Поэтому актуальность представленного диссертационного исследования Потехиной М.В. не вызывает сомнения, так как предусматривает детальное раскрытие малоизученных механизмов симпатической или адренергической регуляции биоэлектрической активности легочных вен в раннем постнатальном периоде.

Целью диссертационной работы явилось изучение электрофизиологических свойств миокардиальной ткани легочных вен и эффектов ее адренергической стимуляции на разных этапах постнатального онтогенеза.

Научная новизна полученных результатов исследования заключается в следующем: впервые получены данные об особенностях биоэлектрической активности миокарда легочных вен крыс на ранних стадиях постнатального

онтогенеза. Впервые установлено, что эктопическая автоматия, вызванная катехоламинами, становится возможной в миокарде легочных вен крыс только после 2-х недель постнатальной жизни. Получены новые данные о внутриклеточных сигнальных каскадах и электрофизиологических механизмах в миокарде легочных вен при активации адренорецепторов $\alpha 1$ - и β -типа. Впервые получены данные об эффектах таких пуриновых медиаторов симпатической нейротрансмиссии, как НАД⁺, АТФ, диаденозинтетрафосфата в миокардиальной ткани легочных вен крыс разных возрастных групп и их роли в модулировании адренергической эктопической автоматии легочных вен. Также впервые убедительно продемонстрировано, что формирование симпатической иннервации в ходе первых трех недель постнатальной жизни, а также впервые получены данные об экспрессии и распределении адренорецепторов $\alpha 1A$ - и $\beta 1$ - подтипов в миокарде легочных вен крыс на разных этапах онтогенеза. При этом впервые показано, что неонатальная хроническая десимпатизация снижает способность норадреналина индуцировать эктопическую активность в легочных венах, начиная со второй недели постнатальной жизни. На основе полученных данных сделано предположение, что изменения характера биоэлектрической активности легочных вен в ходе постнатального онтогенеза связаны с формированием симпатической иннервации.

Результаты, полученные в ходе выполнения данной работы, с фундаментальной точки зрения способствуют развитию представлений об электрофизиологических особенностях миокардиальной ткани легочных вен млекопитающих как аритмогенного субстрата; развивают представления о рецепторных и внутриклеточных механизмах адренергической регуляции миокарда и вносит существенный теоретический вклад в понимание причин формирования предсердных аритмий. Диссертационное исследование Потехиной В.М. представляет определенный интерес не только с точки зрения научных теоретических знаний, но и для **практической деятельности**. С практической точки зрения решение поставленных в работе

задач способствует совершенствованию способов предотвращения аритмий и контроля проаритмической эктопической автоматии в миокарде легочных вен. Полученные результаты и сделанные на их основе теоретические и практические выводы могут быть использованы при подготовке курсов лекций по биохимии, физиологии и фармакологии для студентов биологических и медицинских вузов.

Методология и набор методов исследования четко соответствуют экспериментальному направлению работы. Содержание представленной работы отражено в основных **положениях, выносимых на защиту**, которые достаточно точно сформулированы.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность полученных автором результатов экспериментальной работы подтверждается их воспроизводимостью, адекватностью применяемых методов и методик, применением сертифицированного оборудования и реактивов, публикацией материалов диссертации в ведущих научных журналах, представлением материалов работы в виде устных и стендовых докладов на российских и международных конференциях.

Структура и содержания работы. Диссертация изложена на 176 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения полученных данных, заключения, выводов и списка цитированной литературы. Список литературы включает 293 источника. Работа проиллюстрирована 57 рисунками.

Во введении обоснована актуальность данного исследования, указаны цели и задачи экспериментальной работы, описана научная новизна и практическая значимость работы, основные научные положения, выносимые на защиту. Представлен личный вклад диссертанта, а также внедрение в практику, реализация и апробация результатов исследования.

В первой главе «**Обзор литературы**» автором достаточно полно изложены современные представления о состоянии изучаемой научной

проблемы. В обзоре представлены общие представления о строении и свойствах миокардиальной ткани в легочных венах, сведения о рецепторных механизмах адренергической регуляции, а также о внутриклеточных сигнальных каскадах, сопряженных с адренорецепторами. Всесторонне проанализированы данные о свойствах некоторых ионных каналов и переносчиков, участвующих в регуляции потенциала покоя в кардиомиоцитах. Рассмотрены вопросы формирования симпатической иннервации и адренергической рецепции в сердце в ходе онтогенеза.

Во второй главе изложена характеристика материалов диссертации, описываются объекты и методы экспериментального исследования. Потехина В.М. представила подробное описание применяемых методик, используемых приборов и оборудования, в том числе сведения о группах экспериментальных животных, особенностях препарирования и регистрации биоэлектрической активности в препаратах легочных вен крысы, визуализации катехоламин-содержащих волокон в стенке легочных вен и левого предсердия. Перечислены все используемые в исследовании реагенты и материалы, отмечены точные концентрации и дозы применяемых веществ. Детально представлен процесс обработки данных. Также указаны статистические методы обработки результатов исследования, которые позволяют объективно оценить полученные экспериментальные данные и свидетельствуют о достоверности результатов и выводов диссертации.

Третья глава отражает результаты проведения экспериментальной работы в соответствии запланированным дизайном исследования. Рассмотрены электрофизиологические свойства миокардиальной ткани легочных вен и эффекты ее адренергической стимуляции на разных этапах постнатального онтогенеза. В работе убедительно показано, что в ходе онтогенеза в легочных венах изменяется длительность потенциалов действия, значения потенциала покоя, величина спонтанного сдвига мембранного потенциала. Установлено, что эффекты активации адренорецепторов в легочных венах различны на разных этапах постнатальной жизни. При этом

норадреналин приобретает способность вызывать эктопическую активность только с 14 суток постнатальной жизни. Установлено, что в основе гиперполяризации потенциала покоя в миокарде легочных вен при адренергических воздействиях лежит активация элементов сигнальных каскадов протеинкиназы А и повышение уровня цитоплазматического кальция. Впервые установлено, что пуриновые соединения подавляют проаритмические эффекты норадреналина в миокарде легочных вен в виде индукции эктопической активности. Убедительно продемонстрировано, что симпатическая иннервация миокардиальной ткани легочных вен крыс формируется постнатально - в ходе первых двух недель постнатальной жизни; $\alpha 1A$ - и $\beta 1$ -адренорецепторы присутствуют в кардиомиоцитах легочных вен, начиная с самых ранних этапов постнатального онтогенеза, и их количество слабо меняется до 60-х суток постнатальной жизни;

Выводы четко сформулированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и логично завершают представленные материалы диссертации. Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, в нем кратко изложены результаты выполненной диссертационной работы. Представленная диссертация является завершенным научным исследованием с четкой трактовкой полученных экспериментальных данных и их глубоким научным анализом.

Замечания:

1. В работе приведен достаточный анализ литературы, преимущественно англоязычной, однако цитируется очень мало работ отечественных ученых.
2. При проведении иммуногистохимических исследований при изучении распределения $\alpha 1A$ - и $\beta 1$ -адренорецепторов, следовало бы провести окраску ядер, напр. DAPI.

Тем не менее, принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В процессе защиты диссертации для дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Каков механизм спонтанной электрической активности в миокарде легочных вен у новорожденных крысят?
2. Каким образом симпато-адреналовая система оказывает аритмогенный эффект в отношении миокарда легочных вен, если учитывать, что согласно полученным результатам она вызывает гиперполяризацию?
3. Проводилось ли исследование солокализации $\alpha 1A$ - и $\beta 1$ -адренорецепторов в миокарде легочных вен? Почему для иммуногистохимического исследования был выбран именно А подтип $\alpha 1$ рецепторов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Потехиной Виктории Маратовны на тему: «Адренергическая регуляция биоэлектрической активности миокарда легочных вен млекопитающих и её изменение в постнатальном онтогенезе», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нормальной физиологии с биофизикой

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ Маслюков Петр Михайлович

12.03.2020



г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, 150000
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский Университет»
Министерства здравоохранения РФ



ysmu.ru

Подпись Маслюков П.М.
заверяю. Уч. секр. Петр Маслюков