

Заключение диссертационного совета МГУ.015.7
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «30» октября 2023 г. № 9
О присуждении **Биличенко Андрею Сергеевичу**, гражданину РФ ученой
степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние активации двух различных центров связывания растворимой гуанилатциклазы, реализующих NO-зависимый и NO-независимый механизмы, на регуляцию активируемых растяжением ионных каналов кардиомиоцитов желудочков сердца крыс по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных принята к защите диссертационным советом 20.09.2023 г., протокол № 6 .

Соискатель Биличенко Андрей Сергеевич 1988 года рождения, в 2010 году окончил биологический факультет, кафедру Высшей нервной деятельности ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. С 01.11.2016 по 01.11.2020 соискатель обучался в аспирантуре медико-биологического факультета, кафедры физиологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ.

Соискатель работает старшим преподавателем на медико-биологическом факультете, кафедре физиологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ.

Диссертация выполнена на кафедре физиологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ

Научный руководитель (консультант) – доктор медицинских наук, профессор **Камкин Андрей Глебович**, заведующий кафедрой физиологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ.

Официальные оппоненты:

Ширинский Владимир Павлович - доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной подвижности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» МЗ РФ;

Азаров Ян Эрнестович – доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией физиологии сердца ФГБУ науки «Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук»;

Одношивкина Юлия Геннадьевна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии ФГБУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 6 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 4 работы, из них 4 статьи, опубликованные, в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных»

Статьи, опубликованные в журналах Scopus, Web of Science, RSCI и в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7 по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

1. Kamkin AG, Kamkina OV, Shim AL, **Bilichenko A**, Mitrokhin VM, Kazansky VE, Filatova TS, Abramochkin DV, Mladenov MI. The role of activation of two different sGC binding sites by NO-dependent and NO-independent mechanisms in the regulation of SACs in rat ventricular cardiomyocytes. *Physiological Reports*. 2022 (7): e15246. (Scopus, IF = 2,43) **(5,66/4,8*)**
2. Шим АЛ, Камкин АГ, Камкина ОВ, Казанский ВЕ, Митрохин ВМ, **Биличенко АС**, Филатова ТС, Абрамочкин ДВ. Гадолиний как ингибитор ионных токов в изолированных кардиомиоцитах желудочков крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;168(8):136-141. (RSCI, РИНЦ IF = 0,95) **(0,69/0,4*)**
3. Камкин АГ, Митрохин ВМ, Камкина ОВ, Казанский ВЕ, **Биличенко АС**, Родина АС, Золотарева АД, Золотарев ВИ, Сутягин ПВ, Младенов МИ. Гипергравитация увеличивает количество транскриптов генов механоуправляемых и механосенситивных ионных каналов кардиомиоцитов желудочков крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;175(6):681 - 684. (RSCI, РИНЦ IF = 0,74) **(0,46/0,12*)**
4. Mitrokhin V, Filatova T, Shim A, **Bilichenko A**, Abramochkin D, Kamkin A, Mladenov M. L-type Ca²⁺ channels' involvement in IFN- γ -induced signaling in rat ventricular cardiomyocytes. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2019 (1):109-115. (Scopus, IF = 2,52) **(1,96/0,8*)**

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в важнейших проблемах физиологии сердца, связанных с изучением физиологических и электрофизиологических механизмов регуляции сердца. Компетентность оппонентов в области кардиологии подтверждается наличием публикаций в данной сфере исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований **раскрыта важная научная проблема** влияния активации двух различных центров связывания растворимой гуанилатциклазы, реализующих NO-зависимый и NO-независимый механизмы, на регуляцию активируемых растяжением ионных каналов кардиомиоцитов желудочков сердца крыс. В работе впервые **доказано** влияние второго, NO-независимого механизма активации sGC у изолированных кардиомиоцитов, осуществляемого через активацию ее NO-независимого активного центра с помощью BAY 41-2272, на механосенситивные токи. **Теоретическая значимость исследования** заключается в том, что данная работа развивает современные представления о функционировании сердца на клеточном уровне и продолжает серию электрофизиологических исследований функционирования кардиомиоцитов в целом и роли механоправляемых и механосенситивных каналов в частности. **Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** обусловлено тем, что данные полученные в работе могут стать базой для разработки фармакологических препаратов, направленных на регуляцию механосенситивных токов, которые, как известно, вносят большой вклад в развитие многих сердечных патологий, включая аритмии.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. NO вызывает двухфазный эффект при отсутствии растяжения клетки: I_{K1} сначала увеличивается, затем уменьшается, I_L и $I_{L,ns}$ в области более отрицательных потенциалов, чем V_0 , сначала увеличиваются, затем уменьшаются. При этом клетка претерпевает сначала деполяризацию, а затем – гиперполяризацию. Ионы Gd^{3+} устраняют развитие NO-индуцированных токов. Растяжение клетки вызывает I_{SAC} , который устраняется NO.

2. Стимуляция NO-независимого пути sGC, уменьшает механосенситивные токи в отсутствие растяжения клетки, а NO на этом фоне еще больше уменьшает эти токи. Активация NO-независимого пути sGC устраняет I_{SAC} , вызванный растяжением клеток. Дополнительное количество NO не приводит к значимым изменениям.

3. Ингибирование sGC уменьшает механосенситивные токи и вызывает гиперполяризацию мембраны. NO на этом фоне значительно увеличивает эти токи и уводит мембранный потенциал в сторону деполяризации. Ингибирование sGC устраняет механосенситивные токи при растяжении клетки и вызывает ее гиперполяризацию, а дополнительное введение NO снова увеличивает эти механосенситивные токи.

4. Ингибирование cGMP-зависимой протеинкиназы уменьшает I_L и вызывает гиперполяризацию клетки, а введение донора NO на его фоне не приводит к значимым изменениям. На фоне растяжения клетки ингибирование cGMP-зависимой протеинкиназы сначала увеличивает I_{SAC} , а через некоторое время ингибирует его. Дополнительно введенный донор NO не оказывает эффекта.

5. Активация cGMP-зависимой протеинкиназы вызывает увеличение механосенситивных токов и деполяризацию клетки. NO устраняет этот ток и возвращает мембранный потенциал к исходным значениям. На фоне растяжения клетки активация cGMP-зависимой протеинкиназы или же непосредственное действие аналога cGMP 8Br-cGMP уменьшает механосенситивные токи, а дополнительное количество NO на этом фоне уменьшает их в еще большей степени.

6. В отсутствие растяжения клетки устранение S-нитрозилирования белков не влияет на механосенситивные токи, а NO на этом фоне уменьшает их. Однако на фоне растяжения устранение S-нитрозилирования полностью элиминирует токи вызванные растяжением клетки, а дополнительное введение донора NO не влияет на I_L .

7. В кардиомиоцитах желудочков сердца крысы экспрессируются гены белков каналов TRPC1, TRPM7, PKD1/TRPP1, PKD2/TRPP2, TMEM63A, TMEM63B, TRPV2, Piezo1.

На заседании 30 октября 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Биличенко Андрею Сергеевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета

30 октября 2023 г.



