

## ОТЗЫВ

научного руководителя, доктора биологических наук Кузьмина В.С.

на диссертационную работу Ворониной Яны Алексеевны на тему

### «МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ И РИТМА СЕРДЦА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ПУРИНОВЫМИ P2-РЕЦЕПТОРАМИ И АДРЕНОРЕЦЕПТОРАМИ АЛЬФА-ТИПА»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных

В настоящее время известно, что симпатическая регуляция работы сердца крайне сложна и не ограничивается активацией норадреналином  $\beta$ -адренорецепторов кардиомиоцитов. Показано, что миокардиальная ткань крайне гетерогенна по электрофизиологическим свойствам, по экспрессии ключевых мембранных белков, а также рецепторов нейромедиаторов. К настоящему моменту установлено, что в симпатической регуляции работы сердца, участвует не только норадреналин, но и комедиаторы симпатической нейротрансмиссии, включая пуриновые нуклеотиды; также показано, что в миокардиальной ткани предсердий и желудочков обнаруживается экспрессия постсинаптических адренорецепторов  $\alpha 1$ -типа ( $\alpha 1$ -АР); экспрессия целого спектра пуриновых рецепторов P2Y-типа. До настоящего момента, вопрос об экспрессии адренорецепторов  $\alpha 1$ -типа в ткани доминантного ритмоводителя сердца – синоатриального узла (САУ), а также в ткани ключевой структуры, интегрирующей работу сердца – атриовентрикулярного (АВ) узла, оставался не раскрытым. Кроме того, физиологическая роль  $\alpha 1$ -АР, пуриновых рецепторов P2Y в контроле ритма и координированной работе сердца не установлена, равно как электрофизиологические механизмы, лежащие в основе такого потенциального контроля.

В работе Ворониной Я.А. впервые проведено детальное изучение распределения и экспрессии адренорецепторов  $\alpha 1$ -типа, молекул, демонстрирующих свойства хлорных анионных каналов, а также хлорных трансмембранных транспортеров в САУ и АВ-узле сердца, определяющих его ритмическую, организованную электрическую и сократительную активность. Теоретической предпосылкой этого исследования были сведения, о том, что в ходе онтогенеза  $\alpha 1$ -АР играют существенную роль в физиологической гипертрофии рабочего, сократительного миокарда, а также необходимы для формирования проводящей системы сердца у млекопитающих и человека. В работе Ворониной Я.А. впервые установлено, что конечными мишенями  $\alpha$ -адренергической сигнализации в кардиомиоцитах САУ и АВ-узла являются мембранные молекулы, участвующие в трансмембранном переносе ионов хлора. Наряду с этим, впервые проведено изучение роли хлорной проводимости в формировании автоматической активности пейсмекерными кардиомиоцитами САУ. В результате проведенной работы удалось выявить новый феномен – изменение частоты

возникновения спонтанных потенциалов действия в САУ при изменении осмолярности внеклеточной среды. Результаты работы впервые позволили установить, что в регуляции автоматии САУ, зависимой от осмолярности, основную роль играют трансмембранные транспортеры хлора KCC1 (SLC12A4) и NKCC1 (SLC12A2).

В целом, диссертация Вороной Я.А. является законченной самостоятельной научно-исследовательской работой, содержащей новые конкретные сведения в области фундаментальной физиологии сердечнососудистой системы и конкретные данные, касающиеся электрофизиологии пейсмекера сердца, проводящей системы сердца, электрофизиологических механизмов регуляции ритма сердца. В диссертации Вороной Я.А. раскрываются электрофизиологические, рецепторные и внутриклеточные механизмы  $\alpha$ -адренергической регуляции миокардиальной ткани САУ и АВ-узла. Благодаря использованию ряда экспериментальных подходов, применению нескольких современных методов автору диссертационной работы удалось сформировать гипотезу об интегрирующей роли  $\alpha$ -адренергической регуляции проводящей системы сердца, предложить механизмы, лежащие в основе патологических, проаритмических эффектов избыточной активации  $\alpha 1$ -АР норадреналином в АВ-узле.

В ходе выполнения диссертационного исследования Воронина Я.А. проявила себя как квалифицированный специалист, способный ставить и успешно решать научные задачи. Несомненно, Воронина Я.А. представляет собой исследователя, имеющего обширные знания в области экспериментальной физиологии сердца, обладающего высокой требовательностью к себе; к научным результатам своего труда. Выполненное Вороной Я.А. исследование свидетельствует о том, что автор хорошо владеет методами научного анализа, обладает высокой работоспособностью, отличной подготовленностью к проведению научных изысканий.

Таким образом, диссертация Вороной Яны Алексеевны может быть рекомендована диссертационному совету МГУ.015.7 к защите по специальности 1.5.5. физиология человека и животных.

14 июня 2024г

Научный руководитель,  
доктор биологических наук, профессор  
кафедры физиологии человека и животных  
биологического факультета  
МГУ имени М.В.Ломоносова

В.С. Кузьмин