

ОТЗЫВ

**официального оппонента Артеевой Наталии Викторовны
на диссертационную работу Ивановой Александры Дмитриевны
«Механизмы преобразования пейсмекерных свойств миокарда полых
вен в постнатальном онтогенезе», представленную к защите
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»**

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Ивановой Александры Дмитриевны посвящена исследованию механизмов преобразования биоэлектрической активности миокардиальной ткани полых вен крыс в ходе постнатального онтогенеза. Актуальность избранной темы исследования обусловлена тем фактом, что миокардиальная ткань торакальных вен, к которым в том числе относятся и полые вены, является источником эктопической триггерной активности, инициирующей предсердные аритмии. Известно, что в подавляющем количестве клинических случаев причиной фибрилляций предсердий служит эктопическая спонтанная активность, возникающая в миокардиальных рукавах легочных вен. Однако, в 20-30% случаев очаг активности, приводящий к аритмии, располагается не в миокарде легочных вен, а в других областях суправентрикулярного миокарда, в том числе и в 5-15% в миокардиальных рукавах полых вен. В отличие от миокарда легочных вен, изучению миокардиальных рукавов полых вен на сегодняшний день было уделено крайне мало внимания, и их электрофизиологические свойства практически не исследованы. Остаются неустановленными причины и механизмы, лежащие в основе предрасположенности миокарда полых вен к спонтанной активности на разных этапах постнатального развития.

Структура и объем диссертации

Структура диссертации соответствует общепринятому плану и включает в себя введение, обзор литературы, описание методов исследования, результаты собственных экспериментов, обсуждение полученных результатов. В конце диссертации приведены общее заключение, выводы и список использованной литературы. Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 рисунками. Библиография включает 304 источника.

Введение в диссертацию (Глава I) подробно освещает актуальность темы исследования, степень разработанности темы, формулирует цели и задачи

исследования, характеризует новизну, теоретическую и практическую значимость работы, представляет основные положения, выносимые на защиту.

Представленный в работе обзор литературы (Глава II) подчеркивает актуальность изучаемой проблемы, ее практическое значение и в необходимой мере предоставляет читателю теоретическую основу данного исследования. В обзоре дается подробное описание строения и формирования миокардиальной ткани полых вен, известных биоэлектрических свойств данной ткани. Особое внимание уделяется механизмам автоматии миокарда, а также симпатической и адренергической регуляции электрической активности сердца. Последний раздел обзора литературы представляет описание имеющихся данных о роли миокардиальной ткани торакальных вен в формировании предсердных аритмий. В целом, литературный обзор диссертационной работы свидетельствует о хорошем знании автором современного состояния исследований в данной области, что позволило логически обосновать цели и задачи исследования.

Материалы и методы исследования подробно описаны диссертантом в Главе III. Последовательное изложение результатов исследования в Главе IV наглядно проиллюстрировано большим количеством понятных для восприятия рисунков и таблиц, и завершается всесторонним обсуждением полученных результатов в Главе V. Список использованных источников достаточно обширен и включает самые современные работы по данной тематике. Диссертация написана хорошим, ясным языком, обладает внутренним единством и законченностью. Статьи, опубликованные А.Д. Ивановой по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения и выводы диссертационной работы.

Степень научной новизны результатов и обоснованности основных положений диссертации, выносимых на защиту

Данные, представленные в диссертационной работе Ивановой А.Д., несомненно обладают научной новизной и важны для понимания прикладных вопросов, касающихся возникновения автоматической проаритмической активности в миокарде полых вен. Результаты работы Ивановой А.Д. касаются фундаментальных вопросов формирования электрофизиологического фенотипа миокарда полых вен в онтогенезе, роли симпатической иннервации в данном процессе.

В проведенном исследовании Ивановой А.Д. были впервые охарактеризованы электрофизиологические свойства миокарда полых вен

на разных этапах постнатального развития – от первых дней после рождения до зрелого возраста. В работе исследовано изменение способности к автоматии и изменение эффектов адренергической стимуляции в миокардиальной ткани полых вен в ходе постнатального развития, что ранее изучено не было. Приоритетными в представленной диссертационной работе являются новые сведения об особенностях фенотипа кардиомиоцитов полых вен, экспрессии ключевых ионных каналов, адренергических рецепторов и транскрипционного фактора, определяющих электрофизиологические свойства и способность к проявлению спонтанной активности. Кроме того, в работе впервые было изучено влияние симпатической иннервации на формирование и преобразование электрофизиологического фенотипа миокарда полых вен. С использованием метода хронической неонатальной симпатэктомии показано, что развитие симпатических нервных окончаний играет ключевую роль в онтогенетическом изменении проаритмической автоматии миокарда полых вен. Анализ и сопоставление данных, полученных в экспериментах с использованием разных методик, позволил автору сделать заключение о взаимосвязи формирования симпатической иннервации с экспрессией в полых венах одного из ключевых ионных каналов (HCN4), необходимого для генерации спонтанной активности. Экспериментальные данные обсуждены автором с привлечением современной литературы. Научные положения и выводы полностью вытекают из результатов собственных экспериментов, соответствуют поставленным задачам и хорошо согласуются с результатами, полученными другими исследователями, что показывает их обоснованность.

Достоверность результатов исследования

Диссертационная работа выполнена с применением широкого спектра методик, адекватных поставленным задачам исследования. Автором проведены эксперименты с использованием как классических электрофизиологических, так и молекулярных и иммуногистохимических методов, что позволяет разносторонне интерпретировать и обосновывать полученные результаты. Объем проведенных экспериментов достаточен для получения статистически достоверных результатов. Полученные автором экспериментальные данные хорошо документированы и проиллюстрированы в работе. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Материалы диссертации достаточно полно отражены в 23 печатных работах, включая 11 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, соответствующих перечню ВАК, индексируемых в базах данных Web of Science или Scopus, и 12 тезисов докладов всероссийских и международных конференций.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Вопросы

В порядке дискуссии хочу задать следующие вопросы:

Чем обусловлен выбор именно таких сроков постнатального онтогенеза (7, 14 и 21 день)? В качестве отправной точки было бы интересно взять новорожденных крыс даже при условии, что им нельзя сделать симпатэктомию, и сравнить эффект отсутствия симпатической нервной системы у новорожденных и симпатэктомированных крыс; кроме того, это позволило бы оценить, насколько симпатическая нервная система включена у новорожденных животных.

С чем связан выбор именно канала Kir2.2 для оценки роли тока IK1, а также выбор канала HCN4 для обуславливания пейсмекерной активности в полых венах, а, например, не HCN2?

Почему при формулировке гипотезы о механизмах возникновения спонтанной электрической активности в полых венах вы ограничиваетесь изучением экспрессии каналов HCN4, которые являются ключевыми в механизме «мембранных часов», тогда как структуры механизма «кальциевых часов» также способны вызывать спонтанную активность.

Почему для уточнения выдвигаемой вами гипотезы о взаимосвязи между повышением экспрессии HCN4 каналов и возрастанием спонтанной активности в полых венах вы не использовали специфические блокаторы HCN4 каналов, такие как ивабрадин, для подавления этой спонтанной активности.

Заключение

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация полностью отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» 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 Иванова Александра Дмитриевна вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных».

28 октября 2022 г.

Артеева Наталия Викторовна

доктор биологических наук (специальность 03.03.01 – «Физиология»),
ведущий научный сотрудник лаборатория физиологии сердца
Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН
ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр
Уральского отделения Российской академии наук»,
167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50.

