

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук Кузьмина Владислава Стефановича
на тему: «Тканевые механизмы проаритмической активности миокарда
легочных вен»
по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Сердечные аритмии являются распространенной патологией у людей и могут приводить к тяжелым последствиям для здоровья. Длительные паузы между сердечными сокращениями приводят к обморочным состояниям и являются причиной внезапной смерти. Также опасна для жизни продолжительная желудочковая тахикардия. Широко распространена в популяции фибрилляция предсердий (ФП). И хотя этот тип аритмии не настолько опасен, как аномальное удлинение интервалов Q-T или желудочковая тахикардия, при персистирующей ФП нарушается насосная функция сердца, и может развиться сердечная недостаточность, образуется застой крови в ушках предсердий, и создаются условия для формирования тромбов, способных вызвать тромбоэмболию артерий мозга (т.н. кардиоинсульт) и других органов.

В мире и в нашей стране уже несколько десятилетий ведутся работы по созданию эффективных антиаритмических препаратов для купирования ФП и восстановления нормального ритма сердца у пациентов. Такие препараты появились на рынке, однако, большинство из них имеет ограниченную эффективность и довольно много побочных действий. Наибольшую эффективность в восстановлении нормального ритма при ФП показывает новый отечественный препарат Рефралон, эффективность которого более 90% и сравнима с эффективностью электрической кардиоверсии, считающейся золотым стандартом в плане результативности восстановления ритма сердца. К сожалению, продолжительное удержание синусового ритма вслед за его восстановлением тем или иным способом происходит далеко не всегда, в связи с чем изучение механизмов развития сердечных аритмий, в том числе, ФП

остаётся актуальной проблемой экспериментальной и клинической кардиологии.

В диссертационной работе В.С. Кузьмина подробно рассматриваются электрофизиологические и молекулярные механизмы, лежащие в основе проаритмической активности в сердце разных видов млекопитающих (мыши, крысы, морские свинки, кролики). Фокус сделан на электрофизиологическом анализе т.н. миокарда легочных вен - устьев легочных вен, впадающих в левое предсердие и имеющих в своем гистологическом составе тяжи или обкладку из кардиомиоцитов. Ранее было продемонстрировано, что эта переходная ткань может провоцировать ФП у человека, однако, существенные детали этого процесса не изучены, также как не получен ответ на вопрос об универсальности этого явления – встречается ли оно только у человека или характерно для других видов животных со сходным строением сердечно-сосудистой системы.

Для решения поставленных перед собой задач диссертант использовал современные и адекватные методические подходы: регистрацию биоэлектрической активности с помощью микроэлектродной техники, картирование хронотопографии возбуждения с помощью потенциалчувствительных флуоресцентных зондов, лазерную конфокальную иммунофлуоресцентную микроскопию, количественную ПЦР, фармакологический анализ эктопической активности в легочных венах и др. Используемые методы позволяют получать достоверные и воспроизводимые результаты.

Автор показал, что все изученные им виды млекопитающих характеризуются нестабильным потенциалом покоя и нарушением реполяризации спонтанных потенциалов действия в миокардиальной ткани легочных вен в особенности в области устья вен. Кардиомиоциты легочных вен имеют электрофизиологические свойства как пейсмекерного, так и рабочего миокарда. В стационарном режиме активации при ритме, близком в

ритму синоатриального узла, проведение возбуждения в ткани легочных вен происходит нормально, однако в нестационарном режиме вероятность аритмогенеза резко возрастает. Так, активация альфа1-адренорецепторов кардиомиоцитов подавляет нормальное распространение волн возбуждения в миокарде легочных вен и является ключевым фактором аритмогенеза в этой ткани. В то же время холинергическая стимуляция может способствовать нормальному проведению возбуждения. Автор установил, что ткань легочных вен электрофизиологически гетерогенна, и это обстоятельство, а не сниженная электросопряженность кардиомиоцитов, обуславливает аритмогенный характер хронотопографии возбуждения в этой ткани. Наконец, диссертант продемонстрировал роль ряда микроРНК (miR-486-3p, miR-1, miR-133a-3p) в модуляции базальной и адренергически стимулированной эктопической автоматии в легочных венах.

Полученные В.С. Кузьминым научные результаты не вызывают сомнений, отличаются оригинальностью и вносят существенный вклад в развитие представлений об электрофизиологии миокарда млекопитающих и о механизмах аритмогенеза. Практически важным результатом проведенного диссертантом сравнительного исследования является заключение о том, что миокард легочных вен крыс и мышей представляется наиболее подходящим модельным объектом для изучения эктопии и тканевой гетерогенности как механизмов аритмогенеза в легочных венах. Это позволит использовать доступные тканевые объекты для систематического анализа механизмов развития ФП у человека и для разработки новых антиаритмиков.

Результаты диссертационного исследования В.С. Кузьмина опубликованы в 34 статьях в отечественных и международных научных журналах, в том числе, в 16 статьях, индексируемых Web of Science Core Collection, неоднократно доложены на российских и международных конференциях и научных школах.

Фактически, своими исследованиями автор сформировал новое научное направление в области электрофизиологии миокарда – адренергическая стимуляция легочных вен и аритмогенез.

Судя по автореферату, диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а соискатель Кузьмин Владислав Стефанович вполне заслуживает присуждения искомой степени.

Ширинский Владимир Павлович
доктор биологических наук, профессор
главный научный сотрудник
и.о. руководителя лаборатории клеточной подвижности
Института экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России
ул. 3-я Черепковская д. 15а, Москва 121552, Россия
тел.:
эл. почта:



Подпись д.б.н., профессора В.П. Ширинского заверяю
Ученый секретарь ИЭК
«НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук

О.С. Плеханова

14.02.2023