

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Бутовой Ксении Андреевны на тему: «Механизмы сократительной дисфункции левого и правого предсердий крыс при пароксизмальной фибрилляции предсердий вегетативного генеза» по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Общая характеристика работы

Диссертация К.А.Бутовой представляет собой экспериментальное физиологическое исследование, выполненное на клеточном и тканевом уровнях. Работа выполнена в лаборатории трансляционной медицины и биоинформатики и лаборатории биологической подвижности Федерального государственного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук». Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста по традиционному плану, состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, заключение, выводы, список сокращений, список литературы. Результаты диссертационного исследования опубликованы в четырех статьях работ в международных рецензируемых журналах, входящих в базы данных SCOPUS и Web of Science (максимальный impact factor журнала более 7), в трех из них диссертант является первым автором. Материалы работы апробированы на крупных национальных научных форумах.

Актуальность избранной темы

Фибрилляция предсердий является самым распространенным клинически значимым нарушением ритма сердца. Оно ассоциировано с возникновением сердечных тромбозов, которые, в свою очередь, могут приводить к грозным последствиям в виде ишемических острых нарушений мозгового кровообращения. В современной литературе имеются сведения об изменениях в структуре сердца и электрофизиологических свойствах

предсердий, предрасполагающих к развитию фибрилляции предсердий. С другой стороны, работ, описывающих миокардиальные эффекты фибрилляции предсердий, особенно эффекты в отношении сократительных характеристик миокарда, намного меньше. Подобная информация очень важна для понимания постепенного развития субстрата фибрилляции предсердий, формирования порочного круга, описываемого формулировкой “AF begets AF” (фибрилляция предсердий рождает фибрилляцию предсердий). В связи с этим, актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Автором четко обоснованы и сформулированы цель и задачи работы. Формулировки задач детализированы (местами даже возможно избыточно). Можно отметить, что задача 3 смотрится несколько особняком и довольно неоднородна (то есть предполагает изучение очень разных показателей – содержания окиси азота, активных форм кислорода и оценки степени фосфорилирования сократительных белков). Однако восприятию работы в целом это не мешает. Обзор литературы, всесторонний и информативный, показывает очень хорошее знание автором научной литературы. Автор описывает не только данные экспериментальных физиологических исследований, но и рассматривает проблему фибрилляции предсердий в более широком контексте, с учетом клинической и общественной значимости этого заболевания. Описание методов дает полное представление о сути выполненных экспериментов. Работа проведена на нескольких уровнях изучения функции сердца: на уровне отдельных клеток и в тканевых препаратах. Следует особо подчеркнуть, что большая часть экспериментов выполнена с помощью исключительно тонких современных методов. Помимо подтверждения обоснованности положений диссертации, использование таких подходов очень высоко характеризует автора как современного специалиста-физиолога. У работы ясный план, она смотрится цельно и легко читается несмотря на то, что описываемые результаты, на самом деле, довольно сложны для осмысления. Очень полезны иллюстрации, приведенные

в разделе «Обсуждение», которые суммируют основные результаты работы и показывают их в общем контексте мировых исследований по данному вопросу. Выводы корректные, полностью основаны на полученных результатах и соответствуют поставленным цели и задачам.

Достоверность

Диссертационное исследование хорошо спланировано, используются современные, соответствующие цели и задачам работы методы физиологического эксперимента. Результаты проанализированы с использованием адекватных статистических методов с помощью современного программного обеспечения.

Новизна полученных результатов

К принципиально новым достижениям автора можно отнести выполненное в работе разделение эффектов фибрилляции предсердий на клеточном и тканевом уровнях. В частности, К.А.Бутовой было установлено, что в здоровом сердце сократительные характеристики отдельных кардиомиоцитов относительно однородны, однако на тканевом уровне организации миокарда степень однородности снижается. При фибрилляции предсердий картина противоположная: наиболее выражены эффекты на уровне отдельных клеток, а в ткани изменения более умеренные. Показана роль нагрузки в изменении свойств кардиомиоцитов и миокарда в целом. В частности, установлено, что в отсутствии нагрузки эффекты фибрилляции предсердий проявляются почти исключительно только в левом, но не правом предсердии. С другой стороны, при механическом нагружении изменяются свойства прежде всего правого, но не левого предсердия. Таким образом, автором показано, что приложенная нагрузка влияет на межпредсердные особенности сократительной дисфункции при фибрилляции предсердий.

По диссертации возникло несколько дискуссионных вопросов

1. На стр. 83 сказано: «Ввиду отсутствия вызванных пароксизмальной ФП изменений в параметрах кинетики Ca^{2+} , можно предположить, что кинетика Ca^{2+} не является звеном, определяющим

возникновение межпредсердной неоднородности параметров динамики саркомеров при ФП». Это очень важное наблюдение, которое требует комментария – как это согласуется с концепцией патогенеза фибрилляции предсердий, которая определяет кальциевую перегрузку, как один из факторов «стабилизации» фибрилляции предсердий? (См. рис. 1.2).

2. Чем можно объяснить многократное изменения содержания NO в кардиомиоцитах при развитии фибрилляции предсердий при в целом довольно умеренных изменениях остальных параметров?

Замечания по работе

Я имею одно существенное замечание. Оно касается описания экспериментальной модели фибрилляции предсердий и подтверждения ее валидности (раздел 2.2). На стр. 47 указано, что в экспериментальную группу были включены животные, у которых «были отмечены выраженные признаки развития патологического процесса в виде одышки, пониженной толерантности к физическим нагрузкам, общего ухудшения состояния». Однако, совершенно не понятно, как оценивали эти признаки, у скольких животных эти признаки отсутствовали. Отдельно следует отметить, что одышка – это субъективный (для пациента) симптом, поэтому он не применим по отношению к животным. Вызывает вопросы рисунок 2.1. Он призван подтвердить наличие электрокардиографических признаков фибрилляции предсердий. Однако, на ЭКГ после индукции фибрилляции не заметно не только нерегулярности ритма, но и даже частота комплексов QRS практически не изменена по сравнению с исходным состоянием. Изменение формы комплекса QRS отмеченные после индукции нарушений ритма не является признаком фибрилляции предсердий. На исходной ЭКГ и форма QRST комплексов, и P-волны не идеальны. При том, что в целом у меня нет ни оснований, ни намерений подвергать сомнению экспериментальную модель в целом, хочу, тем не менее заметить, что автору следовало бы аккуратнее подойти к ее описанию.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» (по биологическим наукам), а именно следующему ее направлению: исследование закономерностей физиологических процессов и функций отдельных систем и органов (сердца) организма человека и животных разных таксонов в норме и эксперименте, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5, и оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Бутова Ксения Андреевна вполне заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных».

«25» апреля 2024 года

Я.Э.Азаров

Официальный оппонент:

Азаров Ян Эрнестович

Доктор биологических наук, доцент