

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента о диссертации**  
**Александры Дмитриевны Ивановой**  
**«Механизмы преобразования пейсмекерных свойств миокарда**  
**полых вен в постнатальном онтогенезе»,**  
**представленной на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук**  
**по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»**

**Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Ивановой Александры Дмитриевны посвящена исследованию причин возникновения эктопической аритмогенной автоматии, а также исследованию механизмов изменения электрофизиологических свойств кардиомиоцитов стенки полых вен в онтогенезе.

Актуальность темы исследования несомненна, поскольку она имеет самое непосредственное отношение к механизму развития фибрилляции предсердий – наиболее распространенной аритмии, отягчающей течение многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Борьба с этой формой тахиаритмии и поиск методов наиболее эффективного её предотвращения или преодоления последствий является одной из важнейших задач современной кардиологии. Поскольку установлено, что кардиомиоциты и/или ткань миокарда среднего слоя стенки торакальных (полых и легочных) вен (так называемые миокардиальные муфты) демонстрирует аритмогенные свойства и являются теми участками, где располагаются очаги, способствующие возникновению предсердных тахиаритмий, выяснение электрофизиологических механизмов аритмогенности миокардиальных муфт и устьев торакальных вен имеет особое значение для понимания механизмов развития различных аритмий, и особенно, фибрилляции предсердий. Отмечу, что эти механизмы, несмотря на активные исследования, остаются до настоящего времени не очень ясными. Это обстоятельство подчеркивает особую значимость рецензируемой работы.

Поскольку работа сердца находится под контролем вегетативной нервной системы, отклонение от нормы как симпатической, так и парасимпатической активности способно вызывать аритмии. При этом влияние автономной иннервации на миокардиальные муфты может быть связано как со стимуляцией эктопической (фокальной) активности, так и с проаритмическим ремоделированием ткани полых и легочных вен. В работе А.Д. Ивановой подробно исследуется ранее не изучавшаяся роль вегетативной иннервации, как важного «программирующего» онтогенетического фактора для кардиомиоцитов легочных вен.

К настоящему времени установлено, что миокардиальная ткань полых вен развивается в ходе онтогенеза совместно с тканью пейсмейкера первого порядка – сино-атриального узла. Хотя синусный узел и миокардиальные муфты полых вен происходят из весьма близких клонов мезенхимальных клеток предшественников, тем не менее, остается неустраненной роль миокардиальной ткани полых вен в развитии сино-атриального узла и в формировании его в онтогенезе в качестве водителя ритма первого порядка.

Учитывая всё выше сказанное, можно заключить, что работа А.Д. Ивановой, несмотря на то что имеет выраженный прикладной, я бы даже сказал, клинически важный характер, поскольку в основном направлена на выяснение причин нарушений ритма сердца, значима также и как фундаментальное исследование, проясняя некоторые вопросы формирования сердечного пейсмейкера в онтогенезе.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов собственных экспериментов и обсуждения 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.

Глава «Введение» содержит краткий обзор сведений, относящихся к теме диссертации, что позволяет при дальнейшем чтении оценить актуальность и значимость выбранной темы исследования. В этой главе показана степень разработанности исследуемых в работе вопросов, на основании чего можно заключить, что работа основывается на серьёзных фундаментальных фактах, значительном объеме накопленных знаний и значимых результатах экспериментальных исследований. Глава завершается логично и четко сформулированными и обоснованными целями и задачами исследования, и формулировкой положений, выносимых на защиту. Сведения, приведенные во введении, позволяют оценить новизну, теоретическую и практическую значимость работы, которые представляются несомненными.

Представленный в работе обзор литературы включает сведения о строении полых вен, структуре миокардиальной ткани в стенке данных сосудов, эмбриональном происхождении и молекулярных механизмах контроля формирования миокардиальной ткани полых вен. Кроме того, в обзоре литературы приведены известные сведения о электрофизиологических свойствах кардиомиоцитов полых вен, а также сведения об адренергической регуляции данной ткани. Особое внимание в обзоре литературы уделено связи миокарда полых

вен и синусного узла, а также молекулярным механизмам, которые могут лежать в основе узловой и эктопической автоматии. При написании обзора литературы А.Д. Иванова использовала не только самые современные, но и классические источники литературы, что всегда производит хорошее впечатление и подчеркивает эрудицию автора. В целом обзор литературы свидетельствует о глубоком знании автором как современного состояния исследуемой в диссертационной работе проблемы, так и истории вопроса.

В главе «Материалы и методы» досконально описаны подходы, использованные автором в работе; приведено описание групп животных и методы получения тканевых препаратов; в разделе указаны методы статистической обработки данных. В этой главе обращает на себя внимание разнообразие использованных методов исследования, что является не просто украшением работы, но позволяет достаточно глубоко и подробно исследовать изучаемые процессы.

Глава «Результаты» состоит из 5 разделов, содержащих результаты электрофизиологических экспериментов, данные иммунофлуоресцентных исследований и результаты определения уровня экспрессии белков, обуславливающих пейсмейкерные свойства миокарда. Раздел хорошо иллюстрирован (содержит 37 рисунков); экспериментальные результаты описаны четко и ясно.

В Главах «Обсуждение» и «Заключение» проведен весьма квалифицированный анализ полученных в работе результатов, обобщены и сопоставлены данные, полученные в экспериментах различного типа, а также обоснована основная гипотеза, согласно которой, формирующаяся симпатическая иннервация частично подавляет экспрессию ионных каналов HCN4 в кардиомиоцитах полых вен в ходе онтогенеза.

Выводы, сделанные в работе, сформулированы кратко и ясно, полностью соответствуют как поставленным задачам исследования, так и его результатам.

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

В работе А.Д. Ивановой впервые охарактеризованы электрофизиологические свойства миокардиальной ткани полых вен на разных этапах онтогенеза, а также впервые продемонстрировано ослабление способности к эктопической автоматии данной ткани в ходе постнатального развития. Автором впервые детально исследовано изменение чувствительности полых вен к адренергической стимуляции в ходе развития, определен паттерн экспрессии адренорецепторов, а также исследовано формирование симпатической иннервации полых вен в онтогенезе.

Приоритетом работы А.Д. Ивановой является установление связи постнатально формирующейся симпатической иннервации с изменением электрофизиологического фенотипа миокардиальной ткани полых вен; установление развивающейся симпатической иннервации, как фактора, подавляющего «пейсмейкерные» свойства в миокардиальных клетках этих сосудов.

В работе впервые проведена оценка экспрессии каналов HCN4 «пейсмейкерного» ионного тока  $I_f$ , оценка экспрессии каналов реполяризирующего тока аномального выпрямления  $K_{ir2.2}$ , а также транскрипционного фактора  $Nkx2-5$  в неонатальном и зрелом миокарде полых вен. В работе впервые изучена роль симпатической иннервации, как фактора онтогенетического контроля экспрессии HCN4,  $K_{ir2.2}$ ,  $Nkx2-5$ , а также впервые установлено, что основной мишенью симпатического воздействия являются ионные каналы HCN4.

Экспериментальные данные, полученные автором, являются новыми, обсуждены 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**

Как я уже отмечал, 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 корректно интерпретировать и обосновывать, выводы, вытекающие из полученных результатов. Объем полученного автором экспериментального материала более, чем достаточен для получения надежных статистически достоверных результатов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Полученные автором экспериментальные данные хорошо документированы и проиллюстрированы.

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.

Принципиальных замечаний к работе нет. В порядке дискуссии хочу задать следующие вопросы:

1. В работе продемонстрировано, что в миокардиальном слое полых вен в онтогенезе наблюдается увеличение специфической флуоресценции, соответствующей коннекسينам  $Cx43$ . Присутствуют ли в миокарде полых вен

иные белки щелевых контактов, например, характерные для сино-атриального узла или проводящей системы сердца (Сх45, Сх40), и, если да, то как может меняться их экспрессия в онтогенезе? Влияет ли наличие таких белков (если они есть) на аритмогенный потенциал полых вен?

2. Исходя из того, что миокардиальная ткань полых вен способна в определенных условиях и в определенный период онтогенеза к автоматии, может ли этот участок миокарда брать на себя роль патологического водителя ритма, в частности, при пароксизмах фибрилляции предсердий?

### **Заключение**

Диссертационная работа Александры Дмитриевны Ивановой, несомненно, является актуальным, законченным исследованием, посвященным весьма важной проблеме современной кардиологии. Его результаты весьма существенны для понимания причин аритмогенности миокардиальной ткани стенки вен, механизмов гетеротопной автоматии. Они также раскрывают роль симпатической иннервации в онтогенетическом контроле электрофизиологических свойств миокарда.

Диссертация 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».

01.11. 2022 г

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории экспериментальной  
патологии сердца ФГБУ «НМИЦК  
им.ак. Е. И. Чазова» Минздрава России,  
д.б.н., профессор



А.М. Мелькумянц

«Подпись профессора А.М. Мелькумянца заверяю»

Ученый секретарь НИИЭК им.ак. В.Н. Смирнова  
ФГБУ НМИЦК им.ак. Е.И.Чазова Минздрава РФ, д.м.н.



О.С.Плеханова



**Контактные данные:**

Мелькумянц Артур Маркович;

Ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук; профессор  
Лаборатория экспериментальной патологии сердца Института эксперимен-  
тальной кардиологии им. ак. В.Н.Смирнова ФГБУ «Национального медицин-  
ского исследовательского центра кардиологии им.ак.Чазова» Минздрава Рос-  
сии.

121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская д.15а;

Профессор кафедры физики живых систем Московского физико-технического  
Института (национального исследовательского университета)

Моск.обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

Телефон:

e-mail:

Специальность, по которой защищена диссертация: 03.00.13 – «Физиология».