

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Джуманиязовой Ирины Хамрабековны на тему: «Механизмы токсического воздействия трициклических полнароматических углеводородов на электрическую активность сердца»**

**по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных**

**Актуальность выбранной темы.** Ключевым органом системы кровообращения является сердце, выполняющее функцию насоса по созданию необходимого давления крови и обеспечения обменных процессов во всех тканях организма. В реализации сократительной функции миокарда принимают участие рабочие кардиомиоциты желудочков. Факторов, которые могут оказать влияние на сократительный миокард, огромное количество, в том числе в последние десятилетия добавилось воздействие нефти, ее компонентов, в связи с большим количеством техногенных катастроф и появлением информации о ее неблагоприятном воздействии на организм обитающих в морях рыб и других животных. Имеются данные о влиянии компонентов нефти на развитие и функционирование млекопитающих, в том числе их сердечно-сосудистой системы. Полициклические ароматические углеводороды представляют собой широко распространенный класс органических соединений, присутствующих в природных и антропогенных выбросах, а также являющихся компонентами сырой нефти.

Имеются данные о влиянии компонентов нефти на электрофизиологические показатели сердца рыб из южных морей, однако, необходимо исследование рыб, имеющих важное значение для экологии и рыбного промысла в морях Русской Арктики, в частности, северной наваги, сравнительно легко доступной для лабораторных экспериментов. Особенно актуально выяснение механизмов сезонной адаптации к летним и зимним температурам, выяснение характера влияния различных полициклических

ароматических углеводов в водорастворимых фракциях нефти, определение влияния продолжительности воздействия неблагоприятного фактора на экспрессию и функционирование различных ионных каналов и кинетику токов в миокарде различных позвоночных, в том числе с определением возможной видовой специфичности эффектов.

Следует отметить большой опыт научного коллектива кафедры физиологии биологического факультета МГУ по изучению влияния различных ПАУ и нефти на электрическую активность и параметры токов, коллектив активно публикует результаты своих исследований. Однако проблема достаточно обширна, поэтому научное исследование диссертанта Джуманиязовой И.Х. является актуальным.

В контексте вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Джуманиязовой И.Х., посвященная изучению механизмов токсического воздействия трициклических ПАУ на примере фенантрена и 3-метилфенантрена, а также смеси ПАУ, содержащихся в сырой нефти, на электрическую активность сердца рыб и млекопитающих является актуальной для современной физиологии.

**Степень обоснованности положений, выносимых на защиту.** По итогам выполненных исследований в диссертации сформулированы три научных положения. Все они обоснованы и подтверждены экспериментальными исследованиями. В частности, в третьем положении отмечается, что в изолированных желудочковых миоцитах мышцы фенантрен и 3-метилфенантрен ингибируют калиевые токи (транзиторный  $I_{to}$  и ультрабыстрый  $I_{Kur}$ ), а также  $I_{Na}$  в концентрациях от 10 мкМ, что приводит к замедлению реполяризации деполяризации ПД без изменений потенциала покоя. Токи, переносимые человеческими изоформами порообразующих субъединиц каналов  $K_{v11.1}$  и  $Na_{v1.5}$ , слабо чувствительны к воздействию 3-метилфенантрена. Таким образом, электрическая активность в кардиомиоцитах млекопитающих многократно устойчивее к воздействию трициклических полициклических ароматических углеводов, чем у рыб.

Опытные данные в достаточной степени точности согласуются с концепциями, принятыми в данной области исследования.

Диссертационная работа представляет собой завершённый научно-квалификационный труд с большим объемом исследований, выполненных на современном научно-методическом уровне и направленных на решение приоритетных научно-практических задач.

**Степень обоснованности научных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Для реализации поставленной цели было сформулировано 6 задач, которые в итоге выполнения работы успешно реализованы, результаты представлены в диссертационной работе, выводы логично вытекают из представленных результатов и представлены в диссертации. Полученные результаты экспериментальных исследований представляют научный и практический интерес для физиологов, биологов. Выводы аргументировано отражают основные научные положения, логично вытекают из сущности полученных результатов, являются обоснованными и соответствуют задачам исследований.

**Достоверность полученных результатов** вытекает из достаточного объема проведенных исследований, тщательной статистической обработки полученных результатов. В работе большое количество нативных записей экспериментов, графиков, таблиц содержащих необходимую информацию о методах статистической обработки.

**Новизна.** Новизна очевидна на уровне методологии исследования, которое объединяет сравнительный электрофизиологический анализ действия водорастворимой нефтяной фракции и отдельных трициклических полициклических ароматических углеводородов. Исследованы кардиомиоциты двух групп позвоночных и отдельные порообразующие субъединицы ионных каналов сердца человека. Данный подход позволил разграничить эффекты смеси и индивидуальных соединений, а также выявить роль физиологического состояния (сезонной акклиматизации) в изменении чувствительности.

Важным новым результатом является раскрытие механизма негативного воздействия фенантрена, 3-метилфенантрена и водорастворимой нефтяной фракции на электрическую активность кардиомиоцитов наваги. Показано, что наиболее чувствительным является IKr, что замедляет реполяризацию миоцитов. Новыми являются результаты, свидетельствующие о том, что эффекты загрязнителя связаны с естественным ремоделированием миокарда у эктоtermных животных.

Впервые описано влияние 3-метилфенантрена на токи, переносимые человеческими изоформами порообразующих субъединиц каналов  $K_v11.1$  и  $Na_v1.5$ .  $I_{HERG}$  чувствителен к соединению, тогда как  $I_{hSCN5A}$  — нет, несмотря на подавление  $I_{Na}$  в нативных кардиомиоцитах мыши. Это указывает на модификацию свойств каналов вспомогательными белками и клеточным окружением.

### **Структура диссертационного исследования**

Диссертационное исследование построено по классическому типу, включает введение с обоснованием актуальности, цели, задач, значимости результатов, положений на защиту, апробации и описанием личного вклада диссертанта.

Вторая глава посвящена обзору литературы и включает детальное описание с использованием современных научных публикаций следующих подглав: 1). Полициклические ароматические углеводороды: структура, классификация, источники в окружающей среде, 2) Распределение ПАУ в различных компонентах биосферы Земли, 3). Особенности электрической активности рабочих желудочковых кардиомиоцитов некоторых позвоночных животных, 4) Влияние полициклических ароматических углеводородов на физиологические процессы.

Литературный обзор содержит большое количество рисунков, схем, таблиц, которые способствуют лучшему наглядному представлению имеющихся современных результатов и в большинстве случаев являются итогом аналитической работы диссертанта.

В следующей 3 главе диссертации описаны материалы и методы и представлена исчерпывающая информация по: 1) модельным организмам и культуре клеток, 2) регистрации ионных токов в изолированных желудочковых кардиомиоцитах наваги (*Eleginus nawaga*), 3) регистрации ионных токов в изолированных желудочковых кардиомиоцитах мыши (*Mus musculus*), 4) регистрации токов, переносимых  $\alpha$ -субъединицами каналов  $I_{Nav1.5}$  ( $I_{hSCN5A}$ ) и  $I_{Kv11.1}$  ( $I_{hERG}$ ), в гетерологической экспрессионной системе CHO-K1, 5) аппликации водорастворимой фракции нефти и полициклических ароматических углеводородов, 6) использованным в работе веществам и растворам, 7) анализу ионных токов и потенциалов действия, зарегистрированных методом пэтч-кламп и 8) статистической обработке результатов.

Диссертант приводит очень четкое и детальное описание всех протоколов для измерения изучаемых токов и изменений мембранного потенциала.

Результаты собственных исследований представлены в главе 4 и содержат детальное описание исследований: 1) Влияние водорастворимой фракции нефти на электрическую активность желудочковых кардиомиоцитов наваги, 2) Влияние фенантрена на электрическую активность желудочковых кардиомиоцитов наваги, 3) Влияние 3-метилфенантрена на электрическую активность желудочковых кардиомиоцитов наваги, 4) Влияние сезонной акклиматизации наваги на чувствительность желудочковых кардиомиоцитов к 3-метилфенантрону, 5) Влияние фенантрена на электрическую активность желудочковых кардиомиоцитов мыши, 6) Влияние 3-метилфенантрена на электрическую активность желудочковых кардиомиоцитов мыши, 7) Влияние 3-метилфенантрена на ионные токи, переносимые субъединицами  $hERG$  и  $hSCN5A$  гетерологической экспрессионной системы CHO-K1.

В каждой серии исследований приведены нативные записи, результаты представлены в виде графиков, таблиц, описаны методы статистической обработки по каждой конкретной серии.

Следует отметить тщательно написанное диссертантом обсуждение (глава 5), которое позволило объединить результаты разных проведенных серий исследований и сформулировать в связи с имеющими данными литературы, собственное трактование выявленных механизмов.

В частности, аргументируется мысль о том, что водорастворимая фракция нефти подавляет электрическую активность желудочковых кардиомиоцитов северной наваги (*Eleginus nawaga*), а также что акклиматизация к зимним условиям увеличивает чувствительность желудочковых кардиомиоцитов северной наваги (*Eleginusnawaga*) к 3-метилфенантрону.

Автором обсуждается полученный в диссертации результат о том, что субхроническое воздействие водорастворимой фракции нефти, фенантрена и 3-метилфенантрена приводит к выраженному подавлению электрической активности желудочковых кардиомиоцитов северной наваги. Детально проанализированы результаты, свидетельствующие о влиянии фенантрена и 3-метилфенантрена на ионные токи и конфигурацию потенциала действия желудочковых кардиомиоцитов мышцы. Проведен анализ собственных данных в связи с литературными и показано, что в отличие от *IhSCN5A*, *IhERG* чувствителен к 3-метилфенантрону.

На основании проведенных исследований, их детального описания и анализа сформулировано 3 положения на защиту, которые полностью обоснованы и соответствуют результатам.

Признавая высокое качество содержания диссертационной работы и оценивая ее положительно, считаю нужным получить ответы на вопросы уточняющего характера, возникшие в ходе ее изучения:

1. В литературном обзоре на странице 15 приведены вещества ПАУ, которые имеют более высокую растворимость по сравнению с использованными вами в исследовании. Почему не выбрали более растворимые, например аценафтен?

2. Каковы механизмы ремоделирования электрофизиологических параметров миокарда у эктотермных животных?
3. В каких концентрациях в естественной среде (в море) содержатся фенантрен, 3-метилфенантрен и ВРФ нефти в обычных условиях, и каковы максимально возможные концентрации в случае разлива нефтепродуктов? Как это соотносится с применяемыми в ваших исследованиях концентрациями?
4. Можно ли предположить, что ПАУ накапливаются и в миокарде? Каков возможный механизм этого? Или они оказывают только функциональное воздействие на определенные токи?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

### **Заключение**

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 также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям 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 Джуманиязова Ирина Хамрабековна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,  
профессор кафедры нормальной физиологии  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение высшего образования  
Казанский государственный  
медицинский университет  
Нигматуллина Разина Рамазановна

23.04.2026

Контактные данные:

тел.: e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

14.00.17 – Нормальная физиология

Адрес места работы:

420012, г. Казань, ул. Бутлерова д. 49

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
высшего образования

Казанский государственный медицинский университет

Кафедра нормальной физиологии

Тел.: e-mail:

Подпись сотрудника профессора кафедры нормальной физиологии  
Нигматуллиной Р.Р. удостоверяю

*Нигматуллина Р.Р.*  
Учёный секретарь  
ВО Казанский  
д.м.н. И.Г. Мустафин  
профессор  
заверяю.  
овета ФГБОУ  
ава России,