

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию
Абрамова Александра Александровича
на тему: «Механизмы регуляции гемодинамики в малом и большом
круге кровообращения при экспериментальной лёгочной гипертензии»
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.5 Физиология человека и животных

Актуальность избранной темы

Формирование концепции о кровообращении и насосной функции сердца Уильямом Гарвеем практически 400 лет назад (в 1628 г.) стало знаковым событием в науке, ознаменовав таким образом, зарождение физиологической науки. С тех пор и по настоящее время исследования в области функционирования сердечно-сосудистой системы являются одним из центральных и крайне востребованных обществом направлений в медико-биологической науке. Несомненно, это во многом обусловлено тем, что, согласно ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания до сих пор являются основной причиной преждевременной смерти и инвалидизации населения во всем мире (ежегодно гибнет около 20 млн человек от сердечно-сосудистых заболеваний). В этой связи, представляемая диссертационная работа А.А. Абрамова, посвященная изучению определенных механизмов регуляции гемодинамики при развитии такого заболевания как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), безусловно является актуальной, а полученные результаты имеют несомненную значимость для современной физиологии и медицины.

Структура и характеристика диссертационной работы

Представленная работа написана в классическом стиле: изложена на 182 страницах и состоит из глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение» и «Заключение». Работа завершается изложением «выводов» и «списком цитируемой литературы». Последний насчитывает 436 источника. Работа достаточно хорошо проиллюстрирована,

содержит 4 таблицы и 50 рисунков. Диссертация написана научным языком; материал изложен лаконично и без лишней «воды».

В разделе «*Введение*» автором приводится обоснование актуальности темы исследования, анализируется степень разработанности проблемы, четко формулируются цель и задачи исследования, обозначается теоретическая и практическая значимость, кратко представляется методология исследования, приводится информация о личном вкладе автора в выполнение диссертационной работы, а также информация об апробации материалов исследования и публикации их в рецензируемой печати. В этой же главе приведены и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы, занимающий 32 страницы, позволяет получить: (i) картину современных представлений об этиологии и патогенезе ЛАГ; (ii) сведения о связи симпатического и парасимпатического отделов нервной системы с проявлениями ЛАГ; (iii) сведения об участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании заболевания; (iv) представления о механизмах вазоконстрикции и вазодилатации; ну и наконец, (v) описание монокроталиновой модели ЛАГ с ее «плюсами» и «минусами».

Достаточно лаконичный и в то же время информативный обзор свидетельствует о свободном владении автором большим теоретическим материалом и служит хорошей предпосылкой для проведения экспериментальных исследований.

Раздел «*Материалы и методы*» изложен на 26 страницах. Такой, кажущийся на первый взгляд, большой объем описания методической части в данном случае абсолютно оправдан, поскольку в работе использовался современный глубокий и одновременно широкий методический подход. Во-первых, это хирургические операции с использованием самодельных катетеров, во-вторых, это постановка экспериментов таким образом, чтоб регистрировать целый пул параметров сердечно-сосудистой системы у бодрствующих свободно двигающихся животных, причем анализируются изменения ряда параметров в ответ на дозированную подачу фармакологических агентов! Далее, секвенирование транскриптома и его

анализ у животных с моделью ЛАГ. Данный методический подход позволяет выявить целый ряд молекулярных механизмов, лежащих в основе развития патологии и/или инициирующихся в организме в ответ патологическому процессу как компенсация/адаптация. Такой молекулярно-биологический подход является необходимым атрибутом современных глубоких медико-биологических исследований.

Автору удалось кратко и четко изложить в данной главе многочисленные нюансы методологии и широкого спектра регистрируемых параметров.

«*Результаты исследования*» изложены на 62 страницах и прекрасно проиллюстрированы. В данной главе автор подробно описывает морфо-функциональную картину изменений в сердечно-сосудистой системе у крыс после введения монокроталина, что подтверждает развитие симптоматики, свойственной для ЛАГ. Далее приводятся результаты, демонстрирующие изменения тонуса сосудов (в том числе в ответ на введение фенилэфрина и нитропрусида натрия) в большом круге кровообращения. Описываются изменения в барорецепторной реакции, а также в сократимости левого желудочка миокарда при моделировании ЛАГ. Определённый акцент делается на иллюстрации того, как меняются при моделировании заболевания ответы сердечно-сосудистой системы на ангиотензин II. Значительный объем главы посвящен представлению результатов, описывающих изменения в транскриптомном профиле ткани правого желудочка и легочного ствола у животных с монокроталиновой моделью ЛАГ.

«*Обсуждение*» экспериментальных результатов изложено 18 страницами, где на основе полученных данных формулируется ряд выводов, заключений, предположений и гипотез о механизмах, лежащих в основе изменений в сердечно-сосудистой системе при развитии ЛАГ.

Новизна и достоверность полученных данных

Автором получен значительный массив экспериментальных данных, новизна которых не подлежит сомнению. Так, впервые проведена детальная

оценка физиологических параметров сердечно-сосудистой системы у свободнодвижущихся бодрствующих животных с моделью ЛАГ и доказано наличие изменений как в левом желудочке, так и в сосудах большого круга кровообращения. Впервые выявлены особенности влияния ангиотензина II на гемодинамику у животных с моделью ЛАГ. Впервые проведен глубокий анализ изменений в транскриптоме тканей, непосредственно вовлеченных в патогенез ЛАГ. Этот анализ позволил обозначить широкий спектр молекулярных механизмов, лежащих в основе как развития патологии, так и в основе адаптации организма к данному патологическому процессу, что крайне важно для разработки новых терапевтических подходов к лечению ЛАГ и других заболеваний, имеющих схожую симптоматику.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку: (а) данные получены с использованием современных и общепринятых во всем мире методических подходов; (б) в каждой серии экспериментов использовалось достаточное количество препаратов для надежной статистической обработки; (в) результаты работы нашли свое отражение в 7 статьях в рецензируемых изданиях, включая такой мировой авторитетный журнал как *Scientific Reports*.

Степень обоснованности положений, выносимых на защиту

Глубина и тщательная проработка протоколов исследования, использование современного, точного научного оборудования, детальный статистический анализ полученного массива экспериментальных данных, хорошая ориентация диссертанта в актуальных представлениях о прорабатываемой проблеме, апробация результатов на научных конференциях и симпозиумах, так же как и хорошая публикационная составляющая в рецензируемой печати, - все это позволяет говорить о высокой степени обоснованности тех положений, которые выносятся на защиту.

Замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Абрамова А.А. у меня не возникло. Тем не менее, в тексте присутствуют моменты, которых желательно было бы избежать и/или изменить, поскольку они несколько затрудняют восприятие материала. Большинство из них носят «технический» характер.

1. Текст изобилует аббревиатурами, однако нет отдельного приведённого списка сокращений, который «напрашивается». Расшифровка ряда аббревиатур следует значимо ниже по тексту (напр., ЕТА и т.д.) или отсутствует (напр АТ II, CNP, BNP, МКК и т.д.).
2. Чрезмерное использование в диссертации аббревиатур, которые встречаются по всему тексту диссертации менее 3 раз (напр. eNOS, МКК, ПНС и т.д.). Положения, выносимые на защиту, как и выводы также могли бы меньше содержать аббревиатур.
3. Проблемы с форматированием текста: разные шрифты (напр. номера страниц в оглавлении или ссылки на с. 44 и т.д.), наличие и отсутствие красных строк/отступа по всему тексту (особенно заметно в главе «Результаты», напр. с.68, 70, и т.д.), форматирование текста то по ширине, то выравнивание по левому краю (подпись к Рис. 4.4.3 и 4.4.5).
4. Форматирование/дизайн рисунков. Некоторые из них перегружены визуально или тяжело воспринимаются (напр. Рис. 4.2.2 А ... надписи на рисунке налезает друг на друга... такие моменты есть и на панели Б... Далее, три панели (Б, В, Г) со значениями каждого эксперимента, Д – без них. Справедливости ради стоит отметить, что в автореферате подобный рисунок значительно улучшен.).
5. Расположение и нумерация рисунков. Имеет место расположение рисунка на одной странице, а подписи на другой, хотя они вместе не занимают и полстраницы (напр. Рис. 4.2.3 и Рис. 4.3.2). Имеются

огрехи в нумерации рисунков и ссылок на них (напр. С. 91 Рис. 4.4.2 тогда как далее С. 92 Рис. 4.4.1; С. 33 ссылка на «рис. 2.5.7», тогда как далее следует Рис 2.5.5... а 2.5.7. только через 3 стр.; С. 74 «Рис. 1.1.2.» вместо Рис. 4.1.2.)

6. Опечатки (напр. С.104 «... компоненты к к ...» и «... экспрессии генов... »), фрагменты текста на английском языке (с. 27 «..Na⁺/K⁺ pump, serum and glucocorticoid induced kinase or...»,), неоконченные предложения (С. 45 «Использование собак ... даёт более приближенную к человеческой гистологическую картину ЛАГ, однако за счёт и сложности утверждения заявок в этическом комитете[Nogueira-Ferreira и др., 2015]»))
7. В Списке литературы (с. 158) первые 7 иностранных источников приведены без какой-либо системы и расположены перед отечественными источниками, за которыми и следует основной массив иностранной литературы.

Из не «технических» замечаний:

1. В Обзоре литературы было бы лучше, если б автор привел статистику по заболеванию и перечислил возможные причины заболевания. В настоящей версии написано лишь: «...относительно редкое заболевание...» и «...Патогенез и причины данного заболевания разнообразны...». В этой же главе (субъективно) не хватило информации об альтернативных моделях ЛАГ и способов ее изучения как *in vitro*, так и *in vivo*.
2. В Выводах используются выражения «значительное снижение», «значимое снижение», «существенное изменение», «слабое влияние»... Возможно, было бы лучше, если указывались «проценты» или «кратность» изменений. Ну и выражение «оказывает слабое влияние» сильно теряет информативность без указания вектора влияния.
3. С. 94 неудачный термин «противонаправленное действие»

Вопросы

При изучении работы у меня возникло несколько вопросов дискуссионного характера:

1. Как написано в диссертации (с. 19) для постановки диагноза ЛАГ у человека необходима катетеризации правого желудочка (инвазивная процедура, из-за чего большая часть пациентов с ЛАГ теряют время и начинают лечиться, когда патология уже сформировалась). При этом, у экспериментальных крыс ЛАГ верифицировали стандартным способом на основе ультразвуковых (УЗИ) признаков гипертрофии правого желудочка (не инвазивно). Поясните, пожалуйста, почему у человека УЗИ не позволяет также ставить хотя бы предварительный диагноз, ведь УЗИ сердца – не инвазивная и уже достаточно распространенная техника?
2. У контрольных крыс к 4 нед. после начала эксперимента, в противоположность животным с ЛАГ, наблюдаются значимые изменения ряда параметров (Рис. 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3). Изменения величин ЧСС_{max}, ЧСС_{min}, АБРР, ТКБРР, ИЧБРР превышают таковые, наблюдаемые у крыс с ЛАГ. На Ваш взгляд, с чем это может быть связано и/или чем это может объясняться?
3. Согласно тексту на с. 60 и 86, эксперименты по сократимости левого желудочка осуществлялись через 5 недель после введения МКТ, тогда как все остальные данные получали на сроке 4 недели. Это опечатка, или какая-то необходимость, которая не описана в тексте диссертации. Поясните, пожалуйста, откуда появились 5 недель, когда везде по тексту речь идет о 4-х недельной модели ЛАГ?
4. Используемая модель ЛАГ, как описано на с. 45 «...характеризуется системной токсичностью, включая веноокклюзионную болезнь

печени и гломерулонефрит...». На Ваш взгляд, возможно ли, что ряд изменений в транскриптоме правого желудочка и устья легочного ствола могли бы быть обусловлены именно этим токсичным влиянием монокроталина, не связанным с патогенезом/симптоматикой ЛАГ?

Дискуссионные и уточняющие вопросы, также, как и отмеченные замечания, никоим образом не умаляют значимости данного диссертационного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечая актуальность, новизну, теоретическую и практическую значимость, высокий методический уровень выполнения исследования и широкое обнародование результатов в рецензируемой научной печати, можно сделать следующее заключение: диссертационная работа Абрамова Александра Александровича на тему: «Механизмы регуляции гемодинамики в малом и большом круге кровообращения при экспериментальной лёгочной гипертензии» 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 **Абрамов Александр Александрович** несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

Кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории биофизики
синаптических процессов
Казанского института биохимии и биофизики
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр
Российской академии наук»

Маломуж Артем Иванович

4.05.2026

Контактные данные:

тел.: , e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
03.00.13 – физиология

Адрес места работы:

420111, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, д.2/31,
Казанский институт биохимии и биофизики-
обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки
«Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр
Российской академии наук»

Тел.: ; e-mail:

Подпись Маломуж А.И.
ЗАВЕРЯЮ
НАЧАЛЬНИК
ОТДЕЛА ПРОТОКОЛА
И ДЕЛОПРОИЗВОДСТВА Гаминская И.В.
9 «04» 05 2026 г.