

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного

учреждения высшего образования
«Казанская государственная академия
ветеринарной медицины имени Н.Э.

Баумана», доктор ветеринарных наук,
профессор

Р.Х. Равилов

«10» _____ мая 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Казанская государственная академия
ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

Диссертация Недорезовой Регины Сергеевны «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс» выполнена на кафедре технологии животноводства и зоогигиены федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» (ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ).

Недорезова Регина в 2013 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по специальности «Ветеринария», с присвоением квалификации «Ветеринарный врач».

В период подготовки диссертации соискатель обучался в очной аспирантуре с 01.10.2013 г. по 30.09.2016 г. в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана». Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2016 году в ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ. В настоящее время Недорезова Р.С. работает ветеринарным врачом ветеринарно-санитарной экспертизы в ГБУ «Высокогорское РГВО»

Научный руководитель – Файзрахманов Рамиль Наилевич, доцент, доктор биологических наук, заведующий кафедрой технологии животноводства и зоогигиены ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ.

По итогам обсуждения диссертационной работы Недорезовой Регины Сергеевны «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс» принято следующее заключение: диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу.

Актуальность темы. Нейрогормон серотонин (5-НТ) синтезируется в ЦНС и на периферии с помощью ферментов триптофангидроксилазы (Thp) и декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Thp является скоростью-лимитирующим специфическим ферментом синтеза 5-НТ. Thp кодируется двумя изоформами - trh1, trh2, которые экспрессируются в APUD-системе кишечника и в ЦНС соответственно. Неселективным блокатором обоих видов Thp является РСРА (пара-хлор-фенил-аланин). Однократное системное воздействие РСРА в дозе 300 мг/кг через 24 часа у 4-дневных крысят снижает концентрацию 5-НТ в крови на 22,6%.

Влияние 5-НТ на клетки и органы-мишени качественно меняется в онтогенезе. У взрослых крыс 5-НТ изменяет функции органов, являясь медиатором в мозге и гормоном на периферии, однако в эмбриональном периоде проявляется его необратимое морфогенетическое влияние.

5-НТ влияет как на формирование сердечно-сосудистой системы в эмбриональном периоде, так и на функции сердца в постнатальном онтогенезе.

Влияние серотонина на сократимость миокарда реализуется через метаботропные 5-НТ₂ и 5-НТ₄ рецепторы. Их активация вызывает положительный инотропный, хронотропный, люзитропный эффекты, а также тахикардию и фибрилляцию предсердий посредством движения ионов кальция через кальциевые каналы.

В сердце распространены кальциевые каналы L-типа, которые блокируются метоксиверапамилом. На мембране саркоплазматического ретикулума (СПР) находятся внутриклеточные кальциевые каналы. Их активация приводит к выходу ионов кальция из СПР, что увеличивает силу сокращения миокарда. К ним относятся рианодиновые рецепторы и рецепторы инозитол-1,4,5-трифосфата (IP₃-рецепторы). Блокатором рианодиновых рецепторов является дантролен. Показано влияние дантролена на RyR₂ рецепторы СПР при нарушениях в работе сердца, в том числе при сердечной недостаточности.

Несмотря на то, что 5-НТ относится к важнейшим сигнальным молекулам, участвующим в регуляции развития сердечно-сосудистой системы, мозга и ряда других органов-мишеней, до сих пор практически отсутствуют данные о влиянии снижения его концентрации в эмбриональном периоде развития на регуляцию инотропной функции сердца в раннем постнатальном онтогенезе.

Целью диссертационного исследования Недорезовой Регины является изучение влияния блокады фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Личное участие Недорезовой Р.С. заключается в том, что она проанализировала большой объем зарубежных и отечественных

литературных источников. Непосредственно диссертантом методически обоснованы и проведены научные эксперименты. Полученные исходные данные статистически обработаны, интерпретированы и на их основании сформулированы выводы и предложения.

Степень достоверности и апробация результатов. Научные выводы теоретически и экспериментально обоснованы, что подтверждается фактическими данными. Они логически вытекают из содержания работы, согласуются с поставленными целью и задачами. В работе использованы современное оборудование и методики обработки исходной информации: проверка достоверности результатов с помощью критерия Стьюдента и различия сравниваемых показателей (P). Основные материалы диссертации доложены, обсуждены на международных научно-практических конференциях: 88-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 26-27 марта 2014 г); 89-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Казань, 2015 г; II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология сердца. Актуальные вопросы аритмологии». Казань, 2018 г; международной конференции, посвященной 80-летию заслуженного деятеля науки РФ и РТ Ситдикова Фарита Габдулхаковича «Адаптация развивающегося организма». Казань, 2018 г; Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия 2018», Москва, 10-11 декабря 2018 г; III и V Международных конгрессах, посвященных А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии», Казань, 2019, 2022 г; IX Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы». Казань, 13-15 апреля 2022 г; Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи, посвященной памяти академиков М.П. Тушнова и А.З. Равилова. «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК». Казань, 2022 г.

Научная новизна. Впервые показано, что сила и длительность сокращения миокарда предсердий и желудочков уменьшается, а длительность расслабления увеличивается у крысят 7- и 14-дневного возраста, в эмбриональном периоде развития которых наблюдалось воздействие блокатора фермента синтеза серотонина. Однако, острое введение пара-хлор-фенил-аланина, являющегося неселективным ингибитором триптофангидроксилазы, не влияет на параметры сократимости миокарда левого желудочка.

Впервые показано влияние дантролена на силу сокращения миокарда левого желудочка у крысят 10-дневного возраста, в эмбриональном периоде находившихся в условиях дефицита серотонина. На фоне эффекта дантролена реакция силы сокращения левого желудочка на серотонин снижена в экспериментальной группе.

Установлено снижение силы сокращения левого желудочка при блокаде L-типа кальциевых каналов метоксиверапамилом, реакция у крысят с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде существенно меньше. Последующее воздействие серотонином оказывает положительный инотропный эффект, однако реакция в два раза снижена у крысят с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде.

Впервые установлено существенное увеличение частоты сердечных сокращений у 14-дневных крысят с блокадой синтеза серотонина в эмбриональном периоде.

Установлено увеличение силы сокращения миокарда левого желудочка и ударного объема крови под воздействием норадреналина, реакции на норадреналин существенно снижены у крысят 7- и 14-дневного возраста с блокадой синтеза серотонина в эмбриональном периоде, по сравнению с одновозрастным контролем.

Впервые выявлено существенное снижение реакции силы сокращения миокарда левого желудочка при действии серотонина у крысят 10- и 14-

дневного возраста с блокадой синтеза эмбриональном периоде, по сравнению с одновозрастным контролем.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют представления о роли серотонина в регуляции насосной функции сердца и сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс. Результаты исследования свидетельствуют о существенном влиянии хронической блокады фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде на функции сердца в раннем постнатальном онтогенезе. Результаты экспериментов на 7-, 10- и 14-дневных животных свидетельствуют о наличии особенностей в механизмах регуляции сократимости миокарда, реализуемых через различные типы кальциевых каналов, которые вовлечены в реализацию эффектов норадреналина и серотонина у крысят с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде развития.

Полученные данные рекомендуется использовать для трактовки результатов физиологических и фармакологических исследований функций сердечно-сосудистой системы крыс в зависимости от их возраста. Полученные результаты представляют безусловный интерес для фармакологов, изучающих влияние различных препаратов на инотропную функцию сердца с использованием крыс в качестве экспериментальных животных. Материал исследований представляет интерес для специалистов по физиологии животных, возрастной и нормальной физиологии, фармакологии и кардиологии.

Материалы диссертации используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Специальность, которой соответствует диссертация. Диссертационная работа Недорезовой Регины Сергеевны соответствует научной специальности 03.03.01 – физиология по п. 2 – «Анализ

механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций», п.3 - «Исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.)», п.5 - «Исследование динамики физиологических процессов на всех стадиях развития организма».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Основные результаты исследований доложены, одобрены и представлены в материалах Международных, Всероссийских научно-практических конференций (2014-2022 гг.)

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и 2 статьи в изданиях Web of Science.

Наиболее значимые работы:

1. Недорезова, Р.С. Влияние блокаторов кальциевых каналов дантролена и метоксиверапамила на инотропную функцию миокарда крысят с измененным уровнем серотонина / Р.С. Недорезова, Т.В. Гарипов, Р.Р. Нигматуллина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2019.- Т. 240. - № 4. - С.123-127.

2. Недорезова, Р.С. Влияние блокатора триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде на насосную функцию сердца крыс в раннем постнатальном онтогенезе / Р.С. Недорезова, Р.Г. Каримова, Р.Р. Нигматуллина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2020.- Т.243. - № 3. - С. 176-181.

3. Недорезова, Р.С. Влияние норадреналина на сократимость миокарда у крысят с хронической блокадой триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза / Р.С. Недорезова, Р.Н. Файзрахманов,

Р.Р. Нигматуллина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2022.- Т.250. - № 2. - С. 160-163.

4. Nedorezova, R.S. Effect of Ca^{2+} channels blockers dantrolene, methoxyiverapamil on inotropic function of rat myocardium with altered serotonin level. / R.S. Nedorezova, T.V. Garipov, V.L. Matveeva, R.R. Nigmatullina // International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJBR). - 2017. Vol. 8. – N. 3. – P. 2323-2327.

5. Nedorezova, R.S. Effect of the tryptophan-hydroxylase blocker in the embryonic period on the pumping function of the rat heart in early postnatal ontogenesis. / R.S. Nedorezova, T.V. Garipov, V.L. Matveeva, R.R. Nigmatullina, A.A. Gulyakov // International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJBR). - 2017. Vol. 8. – N. 2. – P. 2332-2339.

Опубликованные работы отражают основное содержание всех разделов диссертационной работы.

Диссертация на тему «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры технологии животноводства и зоогигиены с участием специалистов других кафедр ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ.

Присутствовало на заседании 19 человек.

Результаты голосования: «за» - 19 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 15 от «19» мая 2022 г.

Проректор по научной работе
и цифровой трансформации
ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ,
доктор биологических наук,
профессор

Асия Мазетдиновна Ежкова