

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного

бюджетного

образовательного

учреждения

высшего

образования

«Казанская государственная академия

ветеринарной медицины имени Н.Э.

Баумана», доктор ветеринарных наук,

профессор



P.X. Равилов

«20»

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 завершенную научно-квалификационную работу.

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

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

5-HT 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-HT₂ и 5-HT₄ 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 мемbrane 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-HT 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 диссидентом 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 Ca²⁺ 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