

## Отзыв

на автореферат диссертации Недорезовой Регины Сергеевны на тему: «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс» на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

**Актуальность темы исследования.** Диссертационная работа выполнена на актуальную тему. Нейрограмон 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 пара-хлор-фенил-аланин (PCPA). 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 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-HT относится к важнейшим сигнальным молекулам, участвующим в регуляции развития сердечно-сосудистой системы, мозга и ряда других органов-мишней, до сих пор практически отсутствуют данные о влиянии снижения его концентрации в эмбриональном периоде развития на регуляцию инотропной функции сердца в раннем постнатальном онтогенезе.

**Степень разработанности темы исследования.** Существенный вклад в изучение влияния серотонина на развитие сердца внесли зарубежные ученые. Их работы в значительной мере способствовали изучению морфогенетических эффектов 5-HT2B рецепторов. Исследованию механизмов регуляции функций сердца посвящены многочисленные труды ученых Казанской физиологической школы. Существенный вклад в изучение возрастных особенностей регуляции функций сердца внесли отечественные ученые. В работах исследователей представлены фундаментальные основы нейрогуморальных механизмов регуляции функций в онтогенезе.

Определенное влияние на решение проблемы взаимосвязи сократимости миокарда и серотонина в постнатальном онтогенезе внесли казанские ученые (Садыкова Д.И. и др., 2015; Афлятумова Г.Н., 2019). Их работы в значительной мере способствовали изучению различных серотониновых рецепторов, соотношению серотонина и других вазоактивных факторов в регуляции сердца, определению концентрации серотонина в плазме и тромбоцитах у детей с нормальным развитием, легочной гипертензией, врожденными пороками сердца.

Однако в трудах этих ученых не рассматриваются вопросы влияния изменения уровня серотонина в крови в эмбриональном периоде развития на инотропную функцию сердца в раннем постнатальном онтогенезе. В значительной мере не исследована роль различных кальциевых каналов в регуляции сократимости миокарда в постнатальном онтогенезе у крысят с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде. Известно, что кальциевые каналы вовлечены в электромеханическое сопряжение в миокарде, а также участвуют в реализации эффектов при активации серотониновых и адренорецепторов.

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

**Научная новизна.** Диссертантам 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 серотонина в эмбриональном периоде, по сравнению с одновозрастным контролем.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные автором 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 сердечнососудистой 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».

Все исследования выполнены в полном соответствии с поставленными целью и задачами диссертации.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК России и 2 статьи в изданиях Web of Science.

Диссертационная работа Недорезовой Регины Сергеевны на тему: «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс» выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов исследования. Является научно-квалификационной работой, имеющей большое значение для ветеринарии, физиологии, научных и учебных целей. По актуальности, научной новизне и практическому значению полученных данных, диссертация Недорезовой Регины Сергеевны отвечает критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.03.01 - Физиология.

Кандидат биологических наук (03.03.01  
Физиология, 2019), доцент кафедры «Анатомия,  
хирургия и внутренние незаразные болезни»  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Нижегородская государственная сельскохозяйственная  
академия» (ФГБОУ ВО Нижегородская ГСХА)

28.07.2022 г.

 Кляпнев Андрей Владимирович

603107 Россия, Нижегородская область, г. Нижний  
Новгород, пр.Гагарина 97.  
Тел. +7 (831) 214-33-49;

e-mail: a\_klyapnev@mail.ru

Подпись А.В. Кляпнева

заверяю:  Чумаков Ю.Д.

