

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор - начальник
Управления научной политики
МГУ имени М.В.Ломоносова,
А.А.Федянин



«11» 08 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на диссертационную работу Недорезовой Регины Сергеевны на тему «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс», представленную в диссертационный совет Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность темы диссертационной работы.

Серотонин (5-гидрокситриптами́н) у взрослых млекопитающих регулирует функции органов, являясь медиатором в мозге и гормоном на периферии, а в эмбриональном периоде также проявляет морфогенетическое влияние. Соответственно, серотонин оказывает влияние на развитие сердца в эмбриональном периоде и на его функционирование в постнатальном онтогенезе.

Эффекты серотонина на показатели инотропной функции сердца, такие как сила сокращения, длительность сокращения и длительность расслабления, изменяются с возрастом и существенно снижаются по мере достижения половой зрелости. Фармакологические препараты, способные изменять метаболизм серотонина или его влияние на рецепторы, используются в качестве психотропных средств, их бездумное применение в период беременности создает угрозу нарушения развития сердца плода. К веществам, которые блокируют активность ключевого фермента синтеза серотонина - триптофангидроксилазы, относится пара-хлор-фенил-аланин (PCPA). В исследованиях на крысах показана способность PCPA снижать концентрацию серотонина в крови на 22,6 %, а в мозге – на 20 % (Насырова Д.И., 2007). Однако отсутствуют работы, посвященные изучению механизмов регуляции инотропной функции сердца в раннем постнатальном онтогенезе крыс, испытывавших в эмбриональном периоде дефицит серотонина в результате подавления его синтеза.

На основании вышесказанного считаю тему диссертационной работы Р.С. Недорезовой актуальной.

Научная новизна полученных результатов.

В результате выполнения диссертационного исследования Р.С. Недорезовой получен обширный массив новых данных.

Впервые продемонстрировано, что сила и длительность сокращения миокарда предсердий и желудочков уменьшены, а длительность расслабления увеличена у крысят 7- и 14-дневного возраста, в эмбриональном периоде развития которых происходило воздействие ингибитора синтеза серотонина. У 14-дневных крысят с блокадой синтеза серотонина в эмбриональном периоде показано существенное повышение частоты сердечных сокращений по сравнению с равновозрастным контролем.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* выявлено существенное уменьшение инотропного влияния норадреналина и серотонина на миокард левого желудочка у крысят 7- и 14-дневного возраста с блокадой синтеза серотонина в

эмбриональном периоде.

Впервые проведен фармакологический анализ эффектов пренатального ингибирования синтеза серотонина на кальциевый гомеостаз клеток развивающегося сердца. Показано, что блокатор кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума (рианодиновых рецепторов) дандролен снижает силу сокращения миокарда левого желудочка у крысят 10-дневного возраста с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде, в отличие от крысят контрольной группы. На фоне эффекта дантролена реакция силы сокращения левого желудочка на серотонин также значительно снижена в экспериментальной группе. С другой стороны, блокада потенциал-активируемых кальциевых каналов L-типа (основной путь входа ионов кальция в клетку во время возбуждения) приводила к менее выраженному снижению силы сокращения левого желудочка у крысят с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде, чем у одновозрастного контроля. Эти новые данные показывают, что снижение влияния серотонина на развивающееся сердце может сопровождаться перераспределением вовлечения внеклеточных и депонированных в клетке ионов кальция в процесс электромеханического сопряжения в миокарде.

Достоверность результатов исследования, степень обоснованности научных положений и выводов диссертации.

Достоверность результатов диссертационной работы Р.С. Недорезовой не вызывает сомнений: она обеспечена современным научным уровнем работы, корректной формулировкой ее цели и задач, применением методических подходов, соответствующих мировому уровню исследований физиологии сердца, сертифицированного оборудования и реактивов, значительным количеством полученного фактического материала и квалифицированной его обработкой. Положения, выносимые на защиту, в достаточной мере аргументированы и подкреплены конкретными результатами, полученными в ходе исследования. Выводы соответствуют поставленным в диссертации задачам, обоснованно вытекают из экспериментальных данных, полученных при

реализации соответствующих этапов работы, и согласуются с положениями, выносимыми на защиту. Важным критерием надежности результатов и обоснованности выводов работы служат их публикация в ведущих рецензируемых научных журналах, а также неоднократная апробация на всероссийских и международных научных конференциях. Основные результаты диссертационной работы отражены в 8 печатных работах, из них 5 – научные статьи в рецензируемых журналах.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные результаты развивают существующие представления о роли серотонина в регуляции насосной функции сердца и сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс. Результаты исследования свидетельствуют о существенном влиянии снижения количества серотонина в эмбриональном периоде, создаваемого хронической блокадой триптофангидроксилазы, на функционирование сердца в раннем постнатальном онтогенезе. Результаты экспериментов на 7-, 10- и 14-дневных животных свидетельствуют о наличии особенностей в механизмах регуляции сократимости миокарда норадреналином и серотонином, реализуемых с участием различных типов кальциевых каналов, 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. Материалы исследований могут быть использованы в учебном процессе при преподавании курсов физиологии животных, возрастной и нормальной физиологии, фармакологии и кардиологии.

Объем и структура диссертационной работы.

Диссертационная работа Р.С. Недорезовой построена по традиционному плану и содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, список использованной литературы и приложения. Работа изложена

на 126 страницах компьютерного текста, содержит 18 таблиц и 29 рисунков. Список литературы включает 253 источника, из них 36 отечественных и 217 иностранных авторов.

Общая характеристика содержания работы.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность изучаемой темы, четко формулирует цель исследования и необходимые для её достижения задачи, характеризует научную новизну и научно-практическую значимость полученных результатов, формулирует основные положения, выносимые на защиту. Раздел также содержит необходимую информацию об апробации работы и личном вкладе в неё автора.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, отражает современный уровень знаний в исследуемой области, содержит ключевые сведения о малоизученных аспектах рассматриваемых вопросов, необходимые для обоснования поставленных в работе цели и задач.

Содержание главы «Материалы и методы» свидетельствует, что использованные в диссертации методы и подходы полностью соответствуют современным требованиям к исследованиям в данной области. Следует отметить комплексный подход к решению поставленных в работе задач, основанный на применении методов: метод тензометрии для регистрации сократимости миокарда *in vitro*, реографический метод оценки насосной функции сердца по Кубичеку, статистические методы.

Глава «Результаты исследования» структурирована в соответствии с поставленными в работе задачами и дизайном исследования, характеризуется последовательным и логичным изложением экспериментального материала, полученного на разных этапах исследования с помощью различных методических подходов. Все данные подробно иллюстрированы легко читаемыми графиками, рисунками, а также информативными таблицами с числовыми данными. В конце каждого параграфа подводятся предварительные итоги и формулируются предварительные выводы, что существенно облегчает восприятие и обобщение представленного материала. Содержание раздела

свидетельствует, что все поставленные в работе задачи решены.

В главе «Заключение» автор подводит итоги и анализирует результаты собственных исследований и проводит их обсуждение с привлечением классических и современных точек зрения, имеющихся в литературных источниках. Наконец, Р.С. Недорезова четко и последовательно формулирует выводы, основанные на полученных в работе экспериментальных результатах. Диссертацию завершают предложениями по практическому использованию результатов работы и список цитируемой литературы.

Оформление диссертации соответствует требованиям ГОСТ и в целом производит хорошее впечатление. Работа написана научным, понятным, лаконичным языком, читается с интересом, ее части логично связаны между собой. Все заимствованные сведения сопровождаются корректными ссылками на литературные источники.

Автореферат диссертации соответствует требованиям ВАК РФ, полностью соответствует содержанию работы, корректно отражает ее основные результаты, положения и выводы.

В целом диссертационная работа не вызывает принципиальных замечаний по форме, способу изложения и содержанию, но у меня возник ряд уточняющих замечаний и вопросов.

Замечания:

1. В текстах диссертации и автореферата встречаются опечатки и неудачные выражения, хотя они и немногочисленны.

2. На части рисунков экспериментальные группы приводятся в последовательности «Контроль – РСРА», а на части - в последовательности «РСРА - Контроль». Все-таки лучше представлять данные одинаково.

3. Данные о влиянии веществ на временные показатели сокращения (длительность фазы повышения силы, длительность фазы расслабления и общую длительность сокращения) было бы легче воспринимать и анализировать при сведении их в одну большую таблицу (сейчас они всегда приводятся в трех разных таблицах).

4. Временные показатели сокращения выражены автором в минутах с точностью до третьего знака, при этом сведения о частоте оцифровки данных в тексте работы отсутствуют – непонятно, достаточно ли высока частота для такого точного определения временных показателей.

5. При введении фармакологических препаратов в экспериментах *in vivo*, как правило, мерой количества вещества является доза (масса или количество молей вещества в пересчете на единицу массы тела). Автор же приводит значения концентрации и объема вводимого раствора, поэтому для сопоставления с данными литературы читатель должен проводить необходимые расчеты, что неудобно.

Вопросы:

1. Автор пишет, что «в нашем исследовании создавался дефицит серотонина за счет блокирования лимитирующего фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы у беременных самок». Возникает вопрос: было ли данное экспериментальное воздействие «адресовано» только самкам, или же оно затрагивало и развивающиеся плоды? Может ли РСРА проникать через плацентарный барьер из организма матери в организм плода?

2. Автор неоднократно подчеркивает, что в период раннего онтогенеза серотонин регулирует рост и развитие органов, в связи с этим возникает ряд вопросов. Влияли ли инъекции ингибитора триптофангидроксилазы на динамику прироста массы тела беременных самок, на численность крысят в помете, на массу тела новорожденных крысят? Различалась ли динамика массы тела в первые две недели после рождения у потомства самок, получавших ингибитор и физиологический раствор?

3. Наблюдались ли отличия в массе сердца между крысятами экспериментальных и контрольных групп? Связано ли выявленное в работе уменьшение сократимости миокарда у крысят группы РСРА с уменьшением массы/объема мышечной ткани в препарате или же оно объясняется только изменением ионного гомеостаза и внутриклеточной сигнализации в кардиомиоцитах?

4. В первой серии экспериментов убедительно показано, что инотропная функция всех отделов сердца снижена у крысят, матери которых во время беременности получали РСРА. Почему далее исследования проводили только на препаратах левого желудочка?

5. Каковы клеточные механизмы влияния серотонина на частоту и силу сокращений сердца, а также на длительность фаз сокращения и расслабления миокарда?

6. Почему в исследованиях *in vitro* для блокады рианодиновых рецепторов Вы применяли дантролен, а не более часто используемый препарат рианодин? И почему из обширного списка блокаторов дигидропиридиновых рецепторов для работы был выбран именно метоксиверапамил?

Следует отметить, что приведенные выше замечания и вопросы не являются принципиальными и не снижают научную и практическую значимость диссертации.

Заключение. Диссертация Недорезовой Регины Сергеевны «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, самостоятельно, на современном научном и методическом уровнях. Диссертация написана единолично, обладает внутренним единством, свидетельствует о высокой профессиональной подготовленности автора. Работа соответствует паспорту научной специальности 03.03.01 - физиология и содержит новые научные результаты и положения, совокупность которых может быть квалифицирована как решение актуальной для физиологии задачи – понимание эффектов хронической блокады триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза на инотропную функцию миокарда в постнатальном онтогенезе млекопитающих. По актуальности темы, научному и методическому уровням, новизне и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности научных положений и выводов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением 8 Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 01.10.2018 г № 1168 предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Недорезова Регина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Отзыв подготовлен профессором кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, доктором биологических наук Тарасовой Ольгой Сергеевной, обсужден и утвержден на заседании кафедры физиологии человека и животных, протокол №7 от 01 августа 2022 г.

Заведующий кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
доктор биологических наук, профессор



Андрей Александрович Каменский

Профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
доктор биологических наук, доцент



Ольга Сергеевна Тарасова

Адрес: 119234, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных
Электронная почта Ольги Сергеевны Тарасовой: ost.msu@gmail.com
Электронная почта Андрея Александровича Каменского: kamensky_msu@mail.ru
Тел: 8(495)9393355
Электронная почта организации: info@rector.msu.ru
Официальный сайт организации: <http://www.msu.ru>.