

## ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата биологических наук, доцента, заведующего кафедрой медико-биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» на диссертационную работу Недорезовой Регины Сергеевны по теме «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

**Актуальность темы.** Серотонин и его роль в физиологических процессах в организме живых существ доказана достаточно давно. Изучены молекулярные и клеточные механизмы синтеза, метаболизма и взаимодействия с различными рецепторами. Серотонин является моноаминовым нейротрансмиттером, который играет важную роль в различных физиологических функциях, таких как: сон, питание, регуляция температуры и др., а также в патологических состояниях, включая расстройства настроения, тревожность, психоз и болевые расстройства. Установлена роль серотонина в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Учитывая широкий спектр функций, которые модулирует серотонин, можно было бы предполагать, что его истощение имеет серьезные последствия для развития и поддержания жизнеспособности организма. Малоизученным остается влияние серотонина на регуляцию сократимости и его блокады в различные периоды постнатального онтогенеза.

Раскрытие функционального значения 5-НТ рецепторов в сократимости миокарда является важной фундаментальной задачей, поскольку позволит выявить дополнительные мишени для фармакологического лечения и коррекции заболеваний сердца в эмбриональном и раннем постнатальном онтогенезе. Основным механизмом регуляции сократимости в сердце является активация кальциевых каналов L-типа, которые, как известно, блокируются метоксиверапамилом. Увеличение

кальциевого тока приводит к увеличению цитозольного кальция в клетках активации рианоновых рецепторов на СПР, что в последующем увеличивает силу сокращения миокарда. Блокатором рианоновых рецепторов является дантролен. Показано влияние дантролена на RyR2 рецепторы саркоплазматического ретикулума при нарушениях в работе сердца, в том числе при сердечной недостаточности.

В контексте вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Недорезовой Регины Сергеевны, посвященная изучению механизмов регуляции инотропной функции сердца в раннем постнатальном онтогенезе крыс, у которых в эмбриональном периоде был заблокирован фермент синтеза серотонина является актуальной для современной биологической науки и практики.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.** Представленные в работе основные научные положения обоснованы и подтверждены экспериментальными испытаниями. Опытные данные с достаточной степенью точности согласуются с концепциями, принятыми в данной области исследования.

Рецензируемая диссертационная работа представляет собой законченный научно-квалификационный труд с большим объемом исследований, выполненных на высоком, современном, научно-методическом уровне и направленных на решение приоритетных научно-практических задач.

Полученные результаты экспериментальных исследований представляют научный и практический интерес для физиологов и 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. Выводы аргументированно отражают основные научные положения, логично вытекают из сущности полученных

результатов, следовательно, являются в достаточной степени обоснованными и соответствуют задачам исследований.

**Научная новизна и достоверность полученных результатов.** На основании исследований диссертантом впервые показано 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 снижена у крысят с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде.

Установлено, 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. Автор впервые установил существенное увеличение частоты сердечных сокращений у 14-дневных крысят с блокадой синтеза серотонина в эмбриональном периоде. Представлены новые сведения об увеличении 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 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.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** 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.

**Оценка объема, структуры и содержания работы.** Диссертационная работа Недорезовой Регины Сергеевны изложена на 126 страницах компьютерного текста, включает: введение, обзор литературы (26 страниц), материалы и методы исследований (8 страниц), собственные исследования (35 страниц), заключение, практические предложения, список использованной литературы и приложения. Список литературы включает 253 источника, из них 36 отечественных и 217 иностранных авторов.

Аспирант четко сформулировал актуальность и степень разработанности темы исследования, в соответствии с которой сформулированы цель и 6 основных задач диссертационной работы. Также в общей характеристике работы представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследований, степень достоверности и апробация результатов, публикации по теме диссертации, структура и объем диссертации.

В разделе «Обзор литературы» автором достаточно полно изложены современные представления о состоянии изучаемой научной проблематике. Содержится аналитическое описание большого числа отечественных и зарубежных исследований. Подробно рассмотрены процессы влияния серотонина на развитие в эмбриональном периоде, представлены сведения о нейрональных и периферических ферментах синтеза серотонина, раскрыт механизм действия пара-хлор-фенил-аланина, а также всесторонне проанализированы данные о структурных и функциональных особенностях

сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе. Рассмотрены представления о кальциевых каналах в регуляции сократимости миокарда. Приведенный информационно-аналитический обзор свидетельствует о высокой профессиональной подготовке диссертанта.

В разделе «Материалы и методы» подробно описываются применяемые объекты и методы экспериментального исследования. Автор представил подробное описание применяемых методик, используемых приборов и оборудования, в том числе метод тензометрии, для регистрации сократительной активности миокарда, а также реографический метод определения насосной функции сердца по Кубичеку. Перечислены все используемые в исследовании реагенты и материалы, отмечены точные концентрации и дозы применяемых веществ. Детально представлен процесс обработки данных, указаны статистические методы обработки результатов исследования, которые позволяют объективно оценить полученные экспериментальные данные и свидетельствуют о достоверности результатов и выводов диссертации.

Раздел «Результаты собственных исследований» содержит результаты проведенных опытов, на основании которых можно сделать вывод о том, что сила сокращения миокарда правого и левого желудочков, правого и левого предсердий и длительность их сокращения уменьшается, а длительность их расслабления увеличивается у крысят 7- и 14-дневного возраста, в эмбриональном периоде развития которых наблюдалось воздействие блокатора фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы. Получены интересные данные о том, что острое воздействие пара-хлор-фенил-аланина не изменяет силу сокращения миокарда правого предсердия и желудочка, левого предсердия и желудочка, а также временные параметры сокращения. Автор установил, что норадреналин увеличивает сократимость миокарда левого желудочка, реакция силы и длительности сокращения миокарда левого желудочка на норадреналин в концентрациях 0,1  $\mu\text{M}$  и 10  $\mu\text{M}$  снижена у крысят 7- и 14-

дневного возраста с блокадой синтеза серотонина по сравнению с одновозрастным контролем. Продемонстрировано, что показатели частоты сердечных сокращений крысят 14-дневного возраста с хронической блокадой триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза существенно увеличены по сравнению с животными контрольной группы. Норадреналин в концентрации 0,1 мкМ увеличивает ударный объем крови, реакция снижена у крысят 14-дневного возраста с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде. Увеличение концентрации норадреналина не приводит к росту показателей УОК в экспериментальной группе крысят. Дантролен вызывает снижение силы сокращения миокарда левого желудочка у крысят 10-дневного возраста с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде. На фоне дантролена реакция на серотонин снижена в экспериментальной группе. Метоксиверапамил вызывает снижение силы сокращения миокарда левого желудочка, реакция у 7-дневных крысят с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде меньше, чем в контроле. Последующее введение серотонина оказывает положительный инотропный эффект и увеличивает силу сокращения, реакция в экспериментальной группе снижена.

Научно-исследовательская работа имеет законченный характер, сформулированная автором цель достигнута, экспериментальные исследования проведены методически правильно, результаты исследований статистически обработаны, выводы соответствуют результатам собственных исследований.

Требования к оформлению научно-исследовательских работ учтены, диссертация содержит необходимые разделы. Материал изложен грамотно, с использованием общепринятых научных терминов.

**Соответствие автореферата основным положениям диссертационного исследования.** В автореферате кратко и полно представлены основные разделы диссертации, которые в полной мере отражают сущность всей работы. Сформулированные автором цель, задачи,

положения, выносимые на защиту, выводы и практические предложения соответствуют результатам собственных исследований.

Соискателем опубликовано 8 статей, в том числе 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, регламентированных перечнем ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и 2 статьи - в международной базе цитирования Web of Science, отражающих ее основное содержание.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на международных научно-практических конференциях, а также отражены в опубликованных работах.

Признавая высокое качество содержания диссертационной работы и оценивая ее положительно, считаю нужным получить ответы на некоторые вопросы уточняющего характера, возникшие в ходе ее изучения, и выразить пожелания:

1. Какая существует взаимосвязь в механизмах регуляции сократимости миокарда между адренорецепторами и серотониновыми рецепторами в раннем постнатальном онтогенезе?

2. Чем можно объяснить снижение силы сокращения миокарда левого желудочка при введении метоксиверапамила крысятам с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде развития?

3. В Ваших экспериментах аппликация норадреналина в концентрации  $10\mu\text{M}$  14-дневным животным с хронической блокадой триптофангидроксилазы приводит к снижению силы сокращения миокарда, а в контрольной группе к увеличению. Как можно объяснить данный противоположный эффект?

В автореферате в разделе 2.1.3 указано, что сократительная активность миокарда в эксперименте проводили на мышах, что не подтверждено в последующем экспериментальными данными и скорее всего, является опечаткой. Примечание под рисунками не всегда корректны, а в некоторых местах отсутствуют (например: рис. 3, рис. 4. автореферата).

Приведенные замечания не снижают научную и практическую ценность диссертационной работы, которая написана хорошим литературным и профессиональным языком, аккуратно оформлена и удачно завершена по замыслу и результатам автора.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Недорезовой Регины Сергеевны по теме «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно. Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, глубине их анализа теоретической и практической теоретической значимости соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Недорезова Регина Сергеевна достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный оппонент:  
кандидат биологических наук, доцент,  
заведующий кафедрой  
медико-биологических дисциплин  
ФГБОУ ВО «Поволжский государственный  
университет физической культуры,  
спорта и туризма»

22.08.2022 г.

Контактные данные:

420010, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, территория  
Деревня Универсиады, зд. 35 (Учебно-лабораторный корпус) телефон:  
+79520487126, e-mail: [Alekcei5@rambler.ru](mailto:Alekcei5@rambler.ru)  
сайт: <https://unifirst-services.ru>

Зверев Алексей Анатольевич

Подпись *Зверев А.А.*  
удостоверяю,  
ведущий специалист по кадрам  
*Гарипова А.И.*  
Гарипова А.И.

