Отзыв

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, член-корреспондента РАН, главного научного сотрудника лаборатории фармакологического скрининга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» 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 избранной автором темы диссертационной работы не вызывает сомнений и посвящена актуальной проблеме современной физиологии - становлению работы сердца в процессе развития. Во многом определяющим для дальнейшего развития организма является эмбриональный период онтогенеза. Особый интерес представляет исследование функций сердца у незрелорождающих животных, у которых период становления физиологических функций во время раннего постнатального онтогенеза является чрезвычайно важным. Изучение возрастных особенностей серотониновой регуляции сократимости миокарда актуально, так как в периоды эмбрионального и постнатального онтогенеза у незрелорождающих животных изменяется соотношение роли серотониновой и адренергической регуляции миокарда.

Для нормального эмбрионального развития необходим серотонин, образующийся из аминокислоты триптофан. На первой, скорость лимитирующей стадии, изофермент триптофангидроксилаза-1 (Thp-1, главным образом экспрессируется в кишечнике) и изофермент триптофангидроксилаза-2 (Thp-2, присутствует исключительно в головном мозге) катализируют образование 5-гидрокситриптофана. Этот биохимический путь ингибируется пара-хлор-фенил-аланином. Снижение серотонина в организме матери физиологически неблагоприятно для развития

плода. В исследовании Недорезовой Р.С. раскрывается влияние серотонина на развитие незрелорождающих животных в эмбриональном периоде онтогенеза, механизмы изменения инотропной функции миокарда в раннем постнатальном периоде онтогенеза у животных, перенесших недостаток серотонина в эмбриональном периоде развития. Проведенное соискателем исследование влияния снижения концентрации серотонина в эмбриональном периоде развития на регуляцию инотропной функции сердца в раннем постнатальном онтогенезе является актуальным для физиологии.

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

Научная новизна полученных результатов исследования заключается в том, что соискатель впервые показал уменьшение силы и длительности сокращения миокарда предсердий и желудочков, увеличение длительности расслабления у крыс в период раннего постнатального развития (7- и 14-дневного возраста), в эмбриональном периоде развития которых происходило воздействие блокатора фермента синтеза серотонина. Впервые показано существенное увеличение частоты сердечных сокращений у 14-дневных крысят после блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде. Представлены новые данные об увеличении силы сокращения миокарда левого желудочка и ударного объема крови под воздействием норадреналина, снижении реакции на норадреналин у крысят 7- и 14-дневного возраста с блокадой синтеза серотонина в эмбриональном периоде, по сравнению с одновозрастными контрольными животными.

Впервые показано влияние блокатора рианодиновых рецепторов дантролена на силу сокращения миокарда левого желудочка у крысят 10-дневного возраста, в эмбриональном периоде находившихся в условиях дефицита серотонина. Установлено снижение силы сокращения миокарда 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.

Диссертационное исследование Недорезовой Р.С имеет **научную и практическую значимость.** Результаты исследования свидетельствуют о существенном влиянии хронической блокады фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде на функции сердца в раннем постнатальном онтогенезе. Полученные данные о функционировании миокарда у животных в период раннего постнатального развития (7-, 10- и 14-дневных) позволяют сделать вывод об особенностях механизмов регуляции сократимости миокарда, реализуемых через различные типы кальциевых каналов, которые вовлечены в реализацию эффектов норадреналина и серотонина у животных с дефицитом серотонина в эмбриональном периоде развития. Диссертационное исследование представляет интерес для специалистов по физиологии животных, возрастной и нормальной физиологии, фармакологии и кардиологии.

Методология и набор методов исследования соответствуют экспериментальному направлению и цели работы, позволяют полностью решить поставленные в диссертационном исследовании задачи.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность полученных автором результатов экспериментальной работы подтверждается их воспроизводимостью, адекватностью применяемых методов и методик, применением сертифицированного оборудования и реактивов, публикацией материалов диссертации в ведущих научных журналах, представлением материалов работы в виде устных и стендовых докладов на российских и международных конференциях. Обоснованность и достоверность научных положений не вызывает сомнений, поскольку обеспечивается большим объемом выборки и опирается на достаточный объем исследований с применением современных методик.

Поставленная автором цель полностью отражает сущность проведенного исследования. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Содержание представленной работы отражено в основных положениях, выносимых на защиту, которые достаточно точно сформулированы. Выводы в полном объеме отражают задачи исследования, основные научные положения логично и аргументировано вытекают из полученных автором результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано восемь печатных научных работ, в том числе три статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК России и две статьи в изданиях, включенных в базу Web of Science.

Структура и содержание работы. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, основной части, включающей описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения (являющегося собственно обсуждением полученных результатов), списка использованной литературы и сокращений, приложения. Работа изложена на 126 страницах компьютерного текста, содержит 18 таблиц, 29 рисунков. Список литературы включает 253 источника, из них 36 отечественных и 217 иностранных авторов.

Во введении обоснована актуальность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, описана научная новизна и практическая значимость работы, приведены основные научные положения, выносимые на защиту, указано внедрение в практику, реализация и апробация результатов исследования. Цель исследования поставлена корректно, задачи соответствуют цели.

В главе **«Обзор литературы»** диссертантом достаточно полно изложены данные литературы. Обзор литературы дает представление об истории развития и современных представлениях о состоянии изучаемой научной проблемы по зарубежным и отечественным литературным источникам, обосновывает выбор цели и задач исследования. Изложенные автором данные

литературы полностью подтверждают актуальность и научную новизну темы исследования. Подробно рассмотрены процессы влияния серотонина на развитие плода в эмбриональном периоде онтогенеза, представлены сведения о нейрональных и периферических ферментах синтеза серотонина, описан механизм действия пара-хлор-фенил-аланина, проанализированы данные о структурных и функциональных особенностях сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе. Рассмотрены представления о роли кальциевых каналов в регуляции сократимости миокарда.

В разделе **«Материалы и методы»** подробно описываются использованные в экспериментах объекты исследования и применяемые методы экспериментального исследования, приборы и оборудование. Перечислены использованные в исследовании реагенты и материалы, отмечены концентрации и дозы применяемых веществ. Детально представлен процесс обработки данных, указаны статистические методы обработки результатов исследования, они аргументированы и корректны, позволяют объективно оценить полученные экспериментальные данные и свидетельствуют о достоверности результатов и выводов диссертации.

Раздел «**Результаты исследований**» отражает результаты проведения экспериментальной работы в соответствии запланированным дизайном исследования. Приведены детально проанализированные и описанные результаты экспериментального исследования: инотропной функции миокарда крысят 7- и 14- дневного возраста с хронической блокадой триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза; влияния острого введения блокатора триптофангидроксилазы пара-хлор-фенил-аланина на показатели инотропной функции сердца 14-дневных крысят; влияния норадреналина на инотропную функцию сердца крысят 7- и 14-дневного возраста с хронической блокадой триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза; насосной функции сердца крысят 14-дневного возраста с хронической блокадой триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза; влияния дантролена на инотропную

функцию миокарда крысят 10-суточного возраста с хронической блокадой триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза; влияния метоксиверапамила на инотропную функцию миокарда крысят 7-дневного возраста с хронической блокадой триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза.

В разделе **«Заключение»** автор критически обсуждает и анализирует результаты собственных исследований, интерпретируя их с учетом данных отечественных и зарубежных исследований.

Выводы четко сформулированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и логично завершают представленные материалы диссертации.

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации, в нем изложены цель, задачи и актуальность исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и научно-практическая значимость работы, изложены наиболее значимые результаты работы. Автореферат содержит перечень опубликованных автором научных работ по теме диссертации и перечень конференций, на которых были доложены результаты исследований.

Недостатки работы

В диссертационной работе выявлены опечатки, например в приложении на рисунке 1 приведена схема дизайна экспериментов, где указано применение метода электрокардиографии, который в диссертационном исследовании не применяли. В названии раздела результатов собственных исследований 2.2.4 Показатели насосной функции сердца крысят 7- и 14-дневного возраста с хронической блокадой триптофангидроксилазы в эмбриональном периоде онтогенеза ошибочно указано описание результатов исследований сердец крысят 7- дневного возраста, хотя в диссертации и автореферате анализируются эти показатели только у 14- дневных животных.

Указанные замечания не влияют на теоретические и практические результаты диссертации и не снижают ценности исследования и общей положительной оценки работы, поскольку все поставленные в исследовании цели и задачи выполнены в полном объеме.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли вопросы:

1. На основании полученных Вами результатов, можно ли предполагать, что дефицит серотонина в эмбриональном периоде может приводить к формированию сердечной недостаточности в раннем или позднем постнатальном онтогенезе?
2. Отличалось ли количество плодов в помете у самок с экспериментальным дефицитом серотонина в период беременности и контрольных, их вес, были ли новорожденные с явными патологиями, отставаниями в развитии или мертворожденные?

2. Как Вы полагаете, почему на фоне введения метоксиверапамила снижена реакция силы сокращения миокарда на серотонин?

3. В чем проявляется морфогенетический эффект серотонина через 5-HT2B на развитие сердца?

Вопросы носят дискуссионный характер и связаны с актуальностью исследования и интересом, который она вызывает. Отмеченные замечания и вопросы не снижают общего безусловно положительного впечатления и оценки работы. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Представленная диссертация является завершенным научным исследованием с четкой трактовкой полученных экспериментальных данных и их глубоким научным анализом.

Заключение. На основании актуальности темы, большого объема исследований, научной новизны, достоверности полученных данных и высокого научно-методического уровня считаю, что диссертационная работа «Влияние блокады синтеза серотонина в эмбриональном периоде на

регуляцию сократимости миокарда в раннем постнатальном онтогенезе крыс» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Недорезова Регина Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Доктор биологических наук,
член-корреспондент РАН,
профессор, главный научный
сотрудник лаборатории
фармакологического скрининга
Федерального государственного
бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Рощевская Ирина Михайловна

22.08.2022 г

Контактные данные
Рощевской Ирины Михайловны:
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени В.В. Закусова»
125315, Москва, ул. Балтийская, д.8
Телефон: +8 (495) 601 21 85
Электронная почта: compcard@mail.ru

Подпись И.М.Рощевской,
Гл.н.с. лаборатории фармакологического скрининга
заверяю

Исполняющий обязанности директора
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова»
д.б.н., член-корреспондент РАН

Ю.В.Вахитова