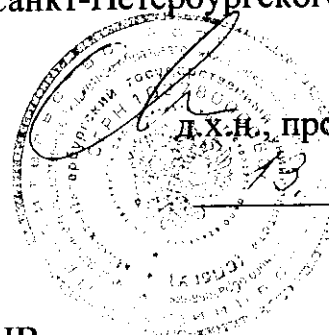


«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Санкт-Петербургского государственного
университета



Д.Х.Н., профессор С.П. Туник

13.03 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный университет" на диссертационную работу Н.И. Зиятдиновой «Рецепторно-эффекторные механизмы в развивающемся сердце крысы», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология

Актуальность темы выполненной диссертационной работы.

Регуляция работы сердца осуществляется за счет нервной и гуморальной систем, реализующих свои влияния через рецепторы. По классическим представлениям в регуляции сердца участвуют два типа рецепторов: β -адренорецепторы и мускариновые холинорецепторы второго типа. Однако, известно, что в сердце присутствуют и другие типы адренорецепторов и мускариновых холинорецепторов. Также известно, что в процессе постнатального онтогенеза происходят значительные возрастные изменения деятельности сердца человека и животных, связанные с перестройкой реакции сердечных функций на регуляторные воздействия со стороны автономной нервной системы. Однако до сих пор остаются неясными принципиальные механизмы, лежащие в основе изменений сердечных функций в ходе постнатального развития. Недостаточно исследован вопрос о механизмах реализации холинергических и адренергических воздействий в условиях становления нервной регуляции сердечной деятельности. Остается под вопросом роль разных подтипов адренорецепторов и мускариновых

холинорецепторов и, связанных с ними, сигнальных каскадов в регуляции сердечно-сосудистой системы на разных этапах раннего развития. Возможно, именно они способствуют более тонкой настройке нейрогуморальных регуляторных сигналов, поступающих через рецепторы в сердце. Отсюда очевидна актуальность диссертационной работы Н.И. Зиятдиновой, посвященной комплексному исследованию рецепторно-эффекторных механизмов регуляции сердца в возрастном аспекте.

Научная новизна полученных результатов. Автором диссертационного исследования впервые показано, что направленность хронотропной реакции при селективной блокаде подтипов α_1 -адренорецепторов и M_3 -холинорецепторов зависит от зрелости механизмов нервной регуляции сердца. Автором впервые установлено, что селективная блокада подтипов M -холинорецепторов не предотвращает развитие брадикардии при электрической стимуляции вагуса на всех этапах формирования адренергической иннервации сердца крыс. Выявлено, что инотропная реакция сердца при неселективной блокаде M -холинорецепторов и селективной блокаде M_1 - и M_2 -холинорецепторов зависит от уровня формирования симпатической регуляции сердца, блокада M_3 -холинорецепторов не влияет на инотропию сердца крыс всех возрастных групп. Выявлено, что отрицательный инотропный эффект карбахолина не снимается селективной и неселективной блокадой M -холинорецепторов. В результате проведенных исследований установлена возрастная динамика хронотропных и инотропных эффектов агонистов и антагонистов различных типов и подтипов адренорецепторов. Охарактеризована роль ионных токов, активируемых гиперполяризацией и деполяризацией в адренергической регуляции хронотропии сердца крыс. Интересное и важное наблюдение состоит в том, что вклад токов, активируемых гиперполяризацией, проявляется на более ранних этапах постнатального развития. Впервые показано, что эти токи оказывают влияние не только на хронотропию, но и на сократимость миокарда. Доказано, что блокатор ZD7288 селективно

ингибирует активируемые при гиперполяризации токи (не оказывая влияния на калиевые токи) и показано, что блокада этих токов вызывает увеличение длительности потенциала действия кардиомиоцитов крыс.

Научно-практическая ценность полученных автором результатов.

Результаты проведенного исследования позволяют углубить современные представления о механизмах холинергических и адренергических регуляторных влияний на сердце крысы в различные периоды постнатального онтогенеза. Показано, что хронотропная реакция при блокаде α_1 -адренорецепторов и M_3 -холинорецепторов может носить противоположный характер в зависимости от формирования адренергической иннервации сердца, что следует учитывать при назначении препаратов в детском и старческом возрасте.

Полученные данные могут дать ответ на вопрос о правомочности использования фармакологических препаратов для лечения патологий сердечно-сосудистой системы на разных этапах развития организма. При применении блокаторов нуклеотид-зависимых каналов как брадикардических и антиаритмических препаратов следует учитывать, что блокада этих каналов оказывает влияние не только на хронотропию, но и на инотропию сердца.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов. Задачи исследования корректны и адекватны поставленной цели. Представленная работа является результатом анализа достаточного в количественном отношении статистического материала. Результаты статистически обработаны с привлечением современных компьютерных программ. Можно с уверенностью заключить, что сформулированные автором на основании полученных результатов и выдвинутые на защиту научные положения и выводы являются достоверными и вполне обоснованными. Это заключение подтверждается разнообразием использованных в работе методов, убедительностью и аргументированностью изложения данных, а также представленным иллюстративным материалом.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, полученных результатов, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 476 наименований. Рукопись изложена на 340 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 31 рисунком. Автор во введении раскрывает актуальность выбранной проблемы. В «Обзоре литературы» содержатся систематизированные современные сведения об адренергической и холинергической системах регуляции сердца, о вовлеченных в регуляцию ионных каналах и токах, а также об особенностях регуляции сердечной деятельности в онтогенезе. Обзор написан хорошим литературным языком, автор успешно интегрирует материал отечественных и зарубежных исследователей, объединяет ставшие классическими и современные представления. Обзор свидетельствует о хорошей ориентации автора в современной литературе по изучаемой проблеме. В главе «Материалы и методы исследования» достаточно подробно описаны применяемые в работе методы, фармакологические агенты, статистическая обработка полученных результатов. Для получения усредненных значений ряда параметров сердечной деятельности автором использована оригинальная программа оценки результатов.

Следует отметить, что поставленные в работе задачи решались комплексно, с применением различных экспериментальных подходов, включающих клеточный и тканевой уровни, а также уровень целостного организма. Результаты собственных исследований представлены полно и рационально, обсуждены с учетом современного состояния исследований в данной области физиологии. Приведенные в тексте таблицы и рисунки придают диссертационной работе законченность, усиливают её информативность. Особый интерес представляет детальное исследование гиперполяризационных токов, природа и участие которых в регуляции деятельности сердца пока еще до конца не выяснены. Применение макро- и микрофизиологических методик, анализ нейрональных и гормональных

регуляторных процессов дают возможность представить механизм работы сердца в целом. Полученные результаты будут полезны при разработке критериев индивидуальных характеристик сердца у животных разного возраста.

На основании полученных результатов сделано 14 выводов, которые логически вытекают из результатов работы. Положения и ряд выводов работы являются новыми. В целом автором диссертации сформулированы три теоретических положения, обладающих принципиальной новизной.

Диссертация Н.И. Зиятдиновой представляет собой результат целенаправленного научного поиска. Автором продемонстрирована способность к самостоятельному научному исследованию и анализу.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты используются на лекциях и при проведении практических занятий по нормальной и возрастной физиологии на кафедре анатомии, физиологии и охраны здоровья человека ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Полученные результаты могут быть внедрены в работу лабораторий, занимающихся исследованием механизмов регуляции функций сердца в возрастном аспекте, а также в учебный процесс ВУЗов при изучении вопросов сердечно-сосудистой физиологии. Полученные данные можно использовать для правильной трактовки результатов фармакологических и физиологических исследований на сердечно-сосудистой системе крыс в зависимости от их возраста. Материал исследований заслуживает внимания со стороны специалистов по возрастной и нормальной физиологии, фармакологии и кардиологии.

Результаты исследования нашли отражение в 69 научных работах, 24 из них опубликованы в научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

В целом диссертация изложена научным литературным языком, принципиальных замечаний ни по форме, ни по содержанию не вызывает.

Однако по ходу обсуждения диссертации возникли некоторые вопросы и замечания.

Вопросы. 1) Исследование строится на фармакологическом анализе. Можно ли быть уверенным в специфичности эффектов применяемых агентов, учитывая гетерогенность исследуемых рецепторов и возможность их локализации в различных субмембранных компартментах, где рецепторы могут быть вовлечены в разные регуляторные каскады?

2) На с. 153 отмечено «... увеличение силы с 0.05705 ± 0.02559 g до 0.05879 ± 0.02595 g» как высокодостоверное ($p < 0.01$). Как можно это объяснить? Нечто подобное встречается неоднократно, а ведь на достоверности данных базируются соответствующие выводы. Почему в качестве характеристики силы выбран параметр “g”?

Замечания. 1) Представляется необоснованным употребление точности до 5-го и даже 6-го знака. Многие цифровые показатели нуждаются в соответствующей корректировке (округлении). 2) Текст перенасыщен перечислением цифрового материала, что затрудняет восприятие и понимание смысла, а также неоправданно увеличивает объем рукописи. Вполне достаточно таблиц и графиков. 3) Представляется излишним большое количество выводов (14), часть из которых просто повторяет результаты отдельных серий опытов (например, выводы 6 и 7). Обобщение таких данных было бы более корректным. Непонятно, почему разобщены выводы 10 и 14 (инотропный эффект карбохолина). 4) Есть замечания по оформлению работы: в приложениях к таблицам не указан метод статистического анализа; не все ссылки по литературным источникам соответствуют требованиям ВАК (ссылки 70, 75, 78 и др.); встречаются невыправленные опечатки и большие разрывы между текстами. Однако указанные замечания не являются принципиальными и не снижают общего положительного впечатления о работе.

Заключение. Таким образом, диссертация Н.И. Зиятдиновой на тему «Рецепторно-эффекторные механизмы в развивающемся сердце крыс»,

представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является законченной, самостоятельно выполненной на современном методическом уровне научно-квалификационной работой, направленной на решение ряда актуальных научных задач в области физиологии сердца.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Нафизы Ильгизовны Зиятдиновой отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук (пункт № 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842), а сам автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Отзыв составлен доктором биологических наук, профессором кафедры общей физиологии Т.А. Сафоновой.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры общей физиологии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 4 от 10.03.2015 г.).

И.О. заведующего кафедрой
общей физиологии СПбГУ,
доктор биологических наук



И.И. Кривой

