

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бирулиной Юлии Георгиевны
«Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений
гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации», представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям
03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика

Изучение молекулярных механизмов регуляции сократительных свойств гладких мышц при нарушении их оксигенации заслуживает особого внимания, поскольку сдвиги парциального напряжения кислорода, возникающие при физиологических и патологических воздействиях различного генеза, главным образом, влияют на функциональную активность гладкомышечных клеток. Представленная диссертационная работа посвящена выявлению основных закономерностей регуляции сократительных реакций сосудистых гладкомышечных при гипоксии и реоксигенации, в том числе, в условиях модуляции внутриклеточной газовой коммуникации монооксидом углерода и сероводородом. Дополнительное включение внутриклеточных сигнальных и эффекторных систем, обусловленное особенностями собственного влияния газомедиаторов на сократительную активность гладких мышц сосудов, может изменяться при гипоксии и реоксигенации и быть указанием на молекулярные мишени, задействованные в изменении функции гладкомышечных клеток. Все вышеизложенное определяет актуальность и научно-практическую значимость работы.

Результаты исследования Бирулиной Ю.Г. убедительно показывают, что гипоксия и реоксигенация вызывает расслабление гладких мышц аорты крысы. Данный эффект обусловлен повышением калиевой проводимости мембраны гладкомышечных клеток. Установлено, что при гипоксии, также как и при ингибировании Na^+, K^+ -АТФазы оубаином, в изолированных гладкомышечных клетках аорты крысы происходит снижение внутриклеточного уровня макроэргов, концентрации ионов калия, но увеличение содержания ионов натрия. Показано, что газотрансмиттеры (монооксид углерода и сероводород) принимают участие в регуляции процессов возбуждения-сокращения в гладких мышцах при гипоксии и реоксигенации.

Полученные данные вносят вклад в понимание фундаментальных основ механизмов регуляции тонуса кровеносных сосудов в условиях гипоксии и реоксигенации, в том числе при воздействии монооксида углерода и сероводорода. Результаты исследования могут быть использованы

с целью поиска и разработки новых технологий коррекции состояний, связанных с нарушением функции гладких мышц кровеносных сосудов.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в 6 журналах перечня ВАК, также в 1 зарубежном журнале, широко докладывались и обсуждались на конференциях российского и международного уровней.

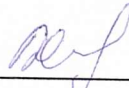
Диссертация Бирулиной Ю.Г. на тему «Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной для физиологии и молекулярной биофизики задачи. Диссертационная работа Бирулиной Юлии Георгиевны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика.

Заведующий кафедрой физиологии человека и животных
Института фундаментальной медицины и биологии
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения
высшего образования «Казанский
(Приволжский) федеральный университет»,
доктор биологических наук, профессор
Адрес: 420008 Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
Тел. (843)2337844
E-mail: Guzel.Sitdikova@kpfu.ru

 Ситдикова Г.Ф.

«14» сентября 2016 г.

Секретарь Ученого Совета

 Хаерова Ю.Г.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бирулиной Юлии Георгиевны

«Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика

На сегодняшний день известные ионные механизмы регуляции сократительных реакций гладкомышечных клеток (ГМК) в условиях гипоксии и реоксигенации связывают с внутриклеточным метаболизмом ионов кальция (Ca^{2+}). Тем не менее, существование иных модулирующих эти процессы факторов продолжает оставлять исследования в данном направлении весьма актуальными. Среди них можно выделить газовые посредники, в частности, монооксид углерода (CO) и сероводород (H_2S), защитные эффекты которых при нарушениях оксигенации различных органов и тканей еще продолжают раскрываться.

В своей диссертационной работе Бирулина Ю.Г. подробно исследует влияние процессов гипоксии и реоксигенации на сократительные реакции сосудистых гладких мышц, в том числе при воздействии газотрансмиттеров. Установлено, что в условиях нарушения оксигенации гладкомышечных клеток происходит их расслабление. Данный эффект опосредован не только изменением ионной проводимости мембраны ГМК для ионов кальция, но и калия. Как оказалось, при гипоксии и реоксигенации происходит повышение выходящего калиевого тока. Установлено, что при гипоксии, также как и при ингибировании Na^+, K^+ -АТФазы убаином, в изолированных гладкомышечных клетках аорты крысы происходит снижение внутриклеточного уровня макроэргов, концентрации ионов калия, но увеличение содержания ионов натрия. Показано, что в условиях нормоксии CO вызывает дозозависимое расслабление сосудистых сегментов, предсокращенных гиперкалиевым раствором и фенилэфрином, тогда как H_2S оказывает разнонаправленные эффекты: в малых концентрациях активирует гиперкалиевое сокращение, а в больших – угнетает. Аналогично, при гипоксии и реоксигенации сохраняется релаксирующее действие CO на гладкие мышцы, в противоположность, H_2S при реоксигенации вызывает констрикцию сосудистых сегментов, предсокращенных фенилэфрином. Все эти данные однозначно указывают на важную роль газовых посредников в регуляции процессов сопряжения возбуждения-сокращения в гладкомышечных клетках.

Высокий методологический уровень проведенного соискателем исследования сочетается с успешным подходом автора к интерпретации полученных экспериментальных данных, делая доходчивым достаточно сложный экспериментальный материал, который подробно и логично проиллюстрирован. Сделанные автором выводы отличаются корректностью и точностью формулировок.

Результаты исследования Бирулиной Ю.Г. вносят вклад в развитие фундаментальных представлений о механизмах внутриклеточной регуляции общего и локального тонуса гладких мышц, позволяя осуществить новый подход к отбору препаратов для фармакологической коррекции дисфункций гладкомышечных органов.

Количество опубликованных статей и их уровень свидетельствует о высоком качестве и конвертируемости результатов исследования.

Диссертация Бирулиной Ю.Г. на тему «Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной для физиологии и молекулярной биофизики задачи. Диссертационная работа Бирулиной Юлии Георгиевны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика.

Заместитель директора по научной работе
ФГУП «Северский биофизический
научный центр» ФМБА России
доктор медицинских наук, профессор

А.Б. Карпов

Ученый секретарь

Е.В. Курбатова

« 21 » сентября 2016 г.



636013, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск-13, а/я №130
Телефон/факс (3823) 99-40-01, 99-40-02, 99-40-03
E-mail: mail@sbrc.ru, kab@sbrc.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бирулиной Юлии Георгиевны

«Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика

Недостаточное снабжение тканей организма кислородом и/или нарушение его утилизации является наиболее распространенной причиной повреждения всех клеток, в том числе и формирующих стенку сосуда - эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток. Последние играют важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов, а, следовательно, системного артериального давления и снабжения тканей кислородом. Данных, свидетельствующих о высокой чувствительности сосудистых гладких мышц к недостатку кислорода, накоплено достаточно, но механизмы реагирования гладких мышц сосудов на дефицит кислорода, равно и на реоксигенацию, изучены недостаточно. Возникшая необходимость выявления эффекторных систем, задействованных при гипоксии и реоксигенации, продиктована целью коррекции патологических состояний, сопровождающихся данными явлениями. Перспективными в этой связи считаются газовые трансммиттеры, в частности, монооксид углерода (CO) и сероводород (H₂S), вазоактивные эффекты которых могут изменяться при гипоксии и реоксигенации и служить указанием на внутриклеточные мишени, задействованные в модулирующем действии гипоксии и реоксигенации на функциональную активность гладких мышц. Все вышеизложенное определяет актуальность темы и научную значимость диссертационной работы Бирулиной Ю.Г.

Исследовательская работа Бирулиной Ю.Г. выполнена на высоком методологическом уровне, с применением современных методов исследования. По результатам исследования было выявлено, что гипоксия и реоксигенация, несмотря на свою диаметрально противоположность, оказывают схожие миогенные эффекты, которые обусловлены повышением ионной проводимости мембраны гладкомышечных клеток для ионов калия. Установлено, что в изолированных ГМК аорты крысы угнетение работы Na⁺/K⁺-АТФазы, равно как и гипоксия, сопровождаются снижением внутриклеточного уровня макроэргов, концентрации ионов калия, но увеличением содержания ионов натрия. Получены новые свидетельства о релаксирующем влиянии монооксида углерода на сокращения сосудистых

сегментов при гипоксии и реоксигенации. Тогда как, показано, что сероводород вызывает снижение механического напряжения сосудистых гладкомышечных сегментов, предсокращенных различными по природе агентами, при гипоксии и потенцирует при реоксигенации.

Данные, полученные Бирулиной Ю.Г., имеют не только научную значимость, но и могут быть полезны в практическом применении. Установленные особенности влияния газотрансмиттеров – монооксида углерода и сероводорода – на сократительные ответы гладких мышц при гипоксии и реоксигенации открывают возможные подходы для коррекции патологических состояний, связанных с нарушением двигательной функции гладких мышц кровеносных сосудов, в том числе обусловленных модификацией газовой сигнализации.

Положения, выдвигаемые соискателем на защиту, опубликованы в журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ, статьях и тезисах материалов конференций российского и международного уровня. Научные изыскания диссертанта поддержаны грантами РФФИ и ФЦП.

Диссертационная работа Бирулиной Ю.Г. на тему «Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации» по специальностям 03.03.01 – физиология и 03.01.02 – биофизика является законченной научно-квалификационной работой, которая полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории функциональных резервов организма
НИИФФМ, д.б.н.

«11» октября 2016 г.

В.Э. Диверт

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной
медицины» (НИИФФМ). Адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 4,
тел. (383) 335-98-55 E-mail: iph@physiol.ru



Подпись В.Э. Диверт
Начальник ОК

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бирулиной Юлии Георгиевны «Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика

Закономерности и механизмы модуляции гипоксией сократительной активности гладкомышечных клеток (ГМК) кровеносных сосудов все еще недостаточно расшифрованы для трансляции в практическую медицину. В частности, перспективным является коррекция гипоксических нарушений сократительного ответа на основе управления метаболизмом газовых посредников - монооксида углерода (СО) и сероводорода (H₂S). Диссертация Бирулиной Ю.Г. направлена на решение актуальной научной задачи физиологии и медицины – установление закономерностей и механизмов изменения сократимости ГМК в условиях гипоксии.

В работе показано торможение гипоксией сократительной активности ГМК аорты крысы, вызванной деполяризацией мембраны гиперкалиевым раствором и активацией α_1 -адренорецепторов. Этот эффект обусловлен открыванием потенциал-зависимых и/или Ca²⁺-активируемых калиевых каналов. Установлено, в условиях гипоксии происходит ослабление релаксирующего влияния монооксида углерода на сокращения сосудистых сегментов, а сероводород вызывает расслабление ГМК, предсокращенных гиперкалиевым раствором.

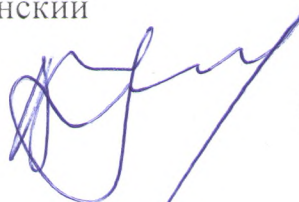
Полученные данные вносят вклад в развитие фундаментальных представлений о механизмах сопряжения возбуждения-сокращения в СГМК при гипоксии, в том числе в условиях воздействия газотрансмиттеров (монооксида углерода и сероводорода).

Диссертационная работа Бирулиной Ю.Г. на тему «Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи - установление закономерностей и механизмов модулирования гипоксией сократимости сосудистых ГМК.

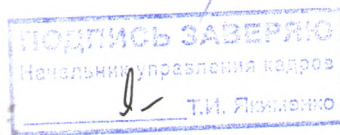
Диссертация Бирулиной Юлии Георгиевны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика.

Зав. кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии с курсом ДПО ФБГОУ
ВО Алтайский государственный медицинский
Университет Минздрава России, д.м.н.,
профессор

14.10.2016



Куликов В.П.



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ

НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ЕСТЕСТВЕННЫХ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ НАУК



НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЗДОРОВЬЯ И БЕЗОПАСНОСТИ
КАФЕДРА АНАТОМИИ, ФИЗИОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ЗАВЕДУЮЩИЙ, ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РФ, ДОКТОР БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК,
ПРОФЕССОР, ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ МАН ВШ и РАЕ

Айзман Роман Иделевич

Россия, 630126, Новосибирск-126, ул. Виллюйская 28 Тел./Факс (383)2440581, Телефоны: (383)2440911,
2440535,

E-mail: roman.aizman@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бирулиной Юлии Георгиевны

«Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика

Несмотря на достигнутые успехи в изучении механизмов действия гипоксии, до настоящего времени нет достаточной ясности относительно молекулярных основ влияния дефицита кислорода и реоксигенации на сократительную функцию гладкомышечных клеток и их тонус. Мало также сведений об особенностях функционирования внутриклеточных сигнальных систем, ассоциированных с ионами кальция, при изменениях уровня парциального напряжения кислорода. Наряду с этим, актуальным представляется исследование роли эндогенных протекторов нарушений кислородного баланса, среди которых наибольший интерес представляют монооксид углерода (CO) и сероводород (H₂S).

В связи с вышесказанным, диссертационная работа Бирулиной Ю.Г. по изучению молекулярных механизмов регуляции сократительных свойств гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации является актуальной.

Теоретическая и практическая значимость результатов, полученных Бирулиной Ю.Г., заключается в установлении основных закономерностей влияния гипоксии и реоксигенации на сократительные свойства гладких мышц сосудов. Соискателем выявлена роль ионной проницаемости мембраны гладкомышечных клеток в обеспечении вазорелаксирующих эффектов гипоксии и реоксигенации. Установлено, что в условиях гипоксии модулирующее действие на развитие сокращений гладких мышц сосудов оказывают не только катионы калия, но и натрия. Показано участие газовых посредников CO и H₂S в регуляции процессов сопряжения возбуждения-сокращения в гладкомышечных клетках, в том числе, и изменение их миогенных эффектов при сдвигах кислородного баланса в клетках.

Достоверность полученных данных основывается на продуманном дизайне экспериментов, использовании информативных адекватных методов исследования, соответствующих критериев статистического анализа.

Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и изданиях, в том числе в зарубежном журнале, широко представлялись на симпозиумах различного уровня.

При ознакомлении с авторефератом диссертации Бирулиной Ю.Г. возникло несколько вопросов:

1. В связи с чем, по мнению диссертанта, при гипоксии и реоксигенации наблюдались похожие релаксирующие эффекты?
2. Можно ли судить о протекторной роли газомедиаторов, основываясь на полученных результатах их влияния на сократительные свойства гладких мышц?

Заданные вопросы никоим образом не умаляют достоинства проведенного научного исследования и носят уточняющий характер.

Анализ материалов автореферата позволяет считать, что диссертационная работа Бирулиной Ю.Г. на тему «Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации» по специальностям 03.03.01 – физиология и 03.01.02 – биофизика представляет

собой законченное научно-квалификационное исследование, которое по всем критериям соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика.

Заведующий кафедрой анатомии,
физиологии и безопасности жизнедеятельности,
директор НИИ здоровья и безопасности
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
педагогический университет»,
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

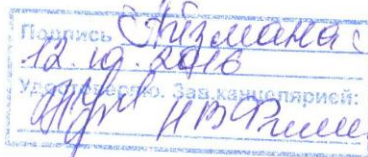
 Айзман Р. И.

«12» октября 2016 г.

630126, Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Тел./факс: 8(383)2440581

Эл. адрес: roman.aizman@mail.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бирулиной Юлии Георгиевны

«Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика

Диссертационная работа Бирулиной Юлии Георгиевны посвящена изучению механизмов регуляции сократительной активности гладких мышц кровеносных сосудов при гипоксии и реоксигенации. В условиях дефицита кислорода в гладкомышечных клетках запускаются процессы, которые оказывают влияние на изменение ионной проницаемости их мембраны, кооперативное функционирование внутриклеточных сигнальных путей, что в итоге приводит к нарушению сократимости гладких мышц и изменению тонуса кровеносных сосудов. Однако механизмы реагирования их на реоксигенацию изучены недостаточно. В регуляции сократительных реакций сосудистых гладких мышц при гипоксии и реоксигенации также могут участвовать эндогенно продуцируемые газовые посредники – монооксид углерода (CO) и сероводород (H₂S). Влияние газомедиаторов на функциональную активность гладкомышечных клеток, может изменяться при гипоксии и реоксигенации и быть дополнительным указанием на возможные мишени, задействованные в нарушении сократимости гладких миоцитов сосудов. В связи этим, актуальность и новизна исследования, проведенного Бирулиной Ю.Г., не вызывает сомнений.

Диссертанткой показано расслабляющее воздействие гипоксии и реоксигенации сосудистые гладкомышечные сегменты аорты крысы. Показано, что дилатация гладких мышц более выражено на фоне действия α_1 -адреномиметика фенилэфрина как в условиях гипоксии, так и реоксигенации. Установлено, что эффекты гипоксии и реоксигенации активацией различных типов калиевых ионных каналов мембраны гладкомышечных клеток. Радионуклидным методом в культуре гладкомышечных клеток аорты крысы обнаружено снижение внутриклеточного уровня АТФ, концентрации ионов калия, но увеличение содержания ионов натрия при гипоксии. Показано, что монооксид углерода при гипоксии и реоксигенации способствует расслаблению сосудистых сегментов, но меньшему, чем при нормоксии. Установлено, что сероводород при гипоксии и реоксигенации оказывает разнонаправленные эффекты на сокращения гладких мышц, вызванные фенилэфрином: угнетает при гипоксии и стимулирует при реоксигенации.

Результаты, полученные Бирулиной Ю.Г., являются достойным вкладом в понимание механизмов регуляции общего и локального тонуса кровеносных сосудов в условиях изменения их оксигенации, а миогенные эффекты монооксида углерода и сероводорода можно рассматривать как дополнительное звено в цепи кооперативных взаимодействий внутриклеточных сигнальных каскадов.

Считаю, что диссертационная работа Бирулиной Ю.Г. на тему «Роль калиевых каналов и газотрансмиттеров в регуляции сокращений гладких мышц сосудов при гипоксии и реоксигенации» по специальностям 03.03.01 – физиология и 03.01.02 – биофизика представляет собой фундаментальную научно-квалификационную работу, которая по актуальности, теоретической и практической значимости полностью требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика.

Заведующий лабораторией фармакологии кровообращения
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга,
доктор биологических наук, профессор
17.10.2016 г.

Плотников М.Б.

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина 3, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Тел. 8(3822) 418373 E-mail: mbp2001@mail.ru

Подпись М.Б.Плотникова заверяю:

Ученый секретарь НИИФиРМ им. Е.Д.Гольдберга, д.м.н., профессор РАН

Г.Н.Зюзьков

