

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертацию
на соискание ученой степени
доктора биологических наук Кузьмина Владислава Стефановича
на тему: «Тканевые механизмы проаритмической активности миокарда
легочных вен»
по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных»

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Кузьмина Владислава Стефановича посвящена фундаментальной проблеме - исследованию электрофизиологических и тканевых свойств миокардиальной ткани легочных вен. Системный подход, методические возможности, методологически грамотно спланированные исследования позволили выявить универсальные для изученных видов животных физиологические свойства миокардиальной ткани легочных вен и межвидовые различия. Создано представление об организации этих участков миокардиальной ткани, как о ткани, имеющей особенности строения, особенности иннервации, и выполняющей самостоятельные физиологические функции. Эти данные представляют несомненный научный интерес и являются основой для последующих исследований.

Основной интерес автора тесно связан с актуальностью этой темы в области практического здравоохранения. В настоящее время установлено, что кардиомиоциты среднего слоя стенки легочных вен, формирующие «миокардиальные рукава», демонстрируют аритмогенные свойства. В этих участках располагаются очаги возбуждения, способствующие возникновению предсердных тахиаритмий. Предсердные тахиаритмии, и фибрилляция предсердий в том числе, отягчают течение множества заболеваний сердечнососудистой системы. Распространенность, таких заболеваний высокая, возраст пациентов уменьшается, затраты семьи и государства возрастают, что делает эти заболевания социально-значимыми. Поэтому изучение тканевых, клеточных и электрофизиологических механизмов аритмогенности миокардиальных муфт торакальных вен важно.

Кузьмин В.С. особое внимание в работе уделил особенностям регуляции миокардиальной ткани легочных вен вегетативной нервной системой и раскрытию возможных проаритмических механизмов этой регуляции. Хорошо известно, что кардиомиоциты экспрессируют адренорецепторы двух типов – $\alpha 1$ - и β -адренорецепторы. Эффекты симпатической стимуляции в миокарде, в основном, связывают с β -адренорецепторами, в то время как $\alpha 1$ -адренергическая регуляция остается малоизученной. Роль $\alpha 1$ -адренорецепторов, а также внутриклеточных сигнальных каскадов, связанных с этими рецепторами, в индукции эктопической активности в легочных венах не исследована. Ранее показано, что гетерогенность симпатической иннервации определяет локальные электрофизиологические свойства миокардиальной ткани. Тем не менее, вклад неоднородности

электрофизиологических свойств, а также неравномерности иннервации, как факторов аритмогенеза в легочных венах, не исследован.

Таким образом, работа Кузьмина В.С. направлена на выяснение причин нарушений ритма сердца представляется новой и значимой с точки зрения современной медицины, а также, касаясь вопросов формирования автоматии, тканевой гетерогенности миокарда, неоднородности иннервации и эффектов $\alpha 1$ -адренергической регуляции, имеет несомненное фундаментальное значение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 291 странице. Диссертация построена по классическому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения и заключения, выводов, а также списка цитированной литературы. Список литературы включает 321 источник. Работа проиллюстрирована 132 рисунками. Обзор литературных данных раскрывает известные к настоящему моменту сведения из направления науки, которому посвящена диссертационная работа. В тексте диссертации полностью отражены результаты выполненного исследования; иллюстративный материал в полном объеме разъясняет полученные экспериментальные результаты и обосновывает сделанные выводы.

Степень научной новизны результатов и обоснованности основных положений диссертации, выносимых на защиту

В диссертационной работе Кузьмина В.С. проведено сравнение биоэлектрических свойств, выявлены особенности адренергической и холинергической регуляции миокардиальной ткани легочных вен нескольких видов лабораторных млекопитающих животных. Впервые выявлены особенности распространения и проведения волн возбуждения в миокардиальной ткани легочных вен мелких млекопитающих животных; впервые исследовано влияние адренергической стимуляции на хронотопографию активации миокарда легочных вен. Автором впервые выяснены причины тканевой гетерогенности биоэлектрических свойств миокарда легочных вен, а также определена роль электрических щелевых контактов, как факторов аномального проведения волны возбуждения в легочных венах.

В диссертационной работе Кузьмина В.С. впервые установлено, что активация адренорецепторов $\alpha 1$ -типа усиливает проаритмические свойства миокардиальной ткани легочных вен, впервые показано, что малые неcodирующие молекулы РНК (микроРНК) могут модулировать эктопическую, аритмогенную активность в легочных венах, индуцированную адренергической стимуляцией.

Использование автором современных физиологических и иммунофлюоресцентных методов впервые позволило охарактеризовать

миокардиальные клетки легочных вен как обладающие фенотипом, отличным как от предсердного миокарда, так и от миоцитов синоатриального узла. Кроме того, автором впервые установлены структурные локальные особенности симпатической иннервации, способствующие формированию очагов аритмогенной активности в легочных венах.

Таким образом, диссертация Кузьмина В.С. построена на значительном объеме нового экспериментального материала. Следует подчеркнуть, что гипотезы, предложенные автором, являются оригинальными и обоснованными; экспериментальные данные, полученные автором, являются новыми и обсуждены с привлечением современной литературы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Автором достаточно полно и интересно охарактеризована зона миокардиальной ткани легочных вен: выявлены общие закономерности биоэлектрической активности, особенности регуляции со стороны вегетативной нервной системы, выявлены ключевые особенности тканевой организации миокарда легочных вен, приводящие к развитию аритмий. Впервые автором изучена роль адренорецепторов альфа-подтипа в контроле внеузловой, фокальной автоматии легочных вен. В результате исследования автором установлено, что миокард легочных вен отличается по электрофизиологическим свойствам как от рабочего миокарда предсердий, так и от пейсмекерного миокарда синоатриального узла и заслуживает отдельного внимания исследователей. Таким образом, Кузьминым В.С. создано цельное представление о миокарде легочных вен как об отдельной структуре, обладающей особенностями строения и регуляции. И, несомненно, с этой точки зрения данный объект остается мало изученным. Не ясно физиологическое назначение наличия в крупных венах очагов проаритмической активности.

Кузьминым В.С. получен огромный массив данных по межвидовому сравнению свойств миокарда легочных вен, которые необходимо учесть, возможно, с учетом этих данных, разработать новые модели или отказаться от старых. Эти данные важны для разработки и тестирования лекарственных средств и трансляции результатов экспериментальных исследований в клинику для предотвращения или терапии тахиаритмий. Результаты диссертации показывают возможность использования малых некодирующих РНК при разработке методов коррекции ритма сердца.

Безусловно, результаты могут быть озвучены в лекциях для обучения студентов медиков, биологов, провизоров.

Таким образом, результаты диссертации Кузьмина В.С. являются фундаментальными, имеют практическое применение.

Достоверность результатов исследования

Достоверность полученных в работе результатов не вызывает сомнения. Для достижения поставленной в работе цели автором выбраны и

использованы адекватные, современные подходы и экспериментальные методы (электрофизиологические, молекулярно-биологические, а также иммунофлюоресцентные методы); автором при решении поставленных в работе задач проведен глубокий анализ и статистическая обработка данных. Выводы, сделанные в работе, объективны и обоснованы, вытекают из новых, полученных автором, данных и подтверждают выдвинутые автором гипотезы. Научные положения и выводы соответствуют поставленным задачам и согласуются с результатами, полученными авторами других исследователей, что также подкрепляет их обоснованность.

Результаты работы опубликованы в виде статей в профильных рецензируемых высокорейтинговых научных журналах (34 статьи) после прохождения рецензирования, работа поддержана научными фондами (РФФИ, РНФ). Результаты работы представлены на отечественных и международных конференциях и обсуждены научным сообществом.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет.

В порядке дискуссии хочу задать вопросы.

В работе показано, что миокардиальная ткань легочных вен может демонстрировать аритмогенную активность; интенсивность симпатической иннервации, плотность симпатических окончаний и длина волокон меняется в процессе постнатального развития в миокарде легочных вен; альфа-адренорецепторы и активация внутриклеточных путей, сопряженных с альфа-адренорецепторами имеют ключевое значение для возникновения эктопической «патогенной» активности в легочных венах. Возникают следующие вопросы:

1. изменяются ли электрические, в том числе аритмогенные свойства, легочных вен в ходе развития;
2. каково физиологическое значение и каковы физиологические функции миокардиальной ткани в крупных торакальных сосудах?

Заключение

Диссертационная работа Кузьмина В.С. является масштабным, актуальным, целостным исследованием, в результате которого получены новые данные, которые вносят существенный вклад в современную электрофизиологию сердца. Диссертационная работа Кузьмина В.С. может рассматриваться как основа нового научного направления в области фундаментальной и прикладной физиологии, направленного на изучение физиологической роли миокардиальных областей крупных торакальных сосудов, участие этих областей в формировании и контроле ритма сердца и, возможно, других функций в организме. Диссертация имеет огромное прикладное значение, поскольку проясняет некоторые механизмы возникновения аритмий.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Кузьмин Владислав Стефанович вполне заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных».

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой физиологии
и общей патологии факультета
фундаментальной медицины
Московского государственного
университета имени М.В. Ломоносова

В.Б. Кошелев

Кошелев В.Б.

16.01.2023

Проф. В.Б. Кошелев

Ученый секретарь ФДМ МГУ имени М.В. Ломоносова

