

Отзыв

официального оппонента Екатерины Валентиновны Лопатиной на диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук Виктора Олеговича Ступина на тему «Роль серотонинергической и дофаминергической систем в регуляции сердечного ритма нелинейных крыс», по специальности 1.5.5 — «Физиология человека и животных»

Актуальность темы диссертационной работы

Корректная работа сердца зависит от общего состояния человека тонуса его нервной и эндокринной систем, механизмов адаптации организма к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Анализ вариабельности сердечного ритма является комплексным показателем, используя который можно оценить функциональные взаимоотношения между сердечно-сосудистой и нейро-гуморальной системами организма. Значения изменчивости сердечного ритма зависят не только от состояния здоровья, но и от многих других факторов: это пол, возраст, вес, занятия спортом, эмоциональное состояние. Особую роль в регуляции вариабельности сердечного ритма играют симпатическая и парасимпатическая системы.

Работа Виктора Олеговича Ступина «Роль серотонинергической и дофаминергической систем в регуляции сердечного ритма нелинейных крыс» несомненно, является актуальной, поскольку раскрывает взаимоотношения между отделами вегетативной и центральной нервной систем при регуляции деятельности сердца.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в получении экспериментальных доказательств существования взаимосвязи между изменениями показателей

ВСП со стимуляцией или блокадой серотонинергических и дофаминергических механизмов регуляции периферического и центрального уровней.

Проведенные исследования позволили обнаружить разнонаправленный характер влияния на ВСП блокады периферических 5-НТ-рецепторов серотонина (снижение ЧСС и повышение мощности HF-волн) и D₂-рецепторов дофамина (рост ЧСС и повышение LF и VLF-волн). Впервые экспериментально доказано модулирующее действие стимуляции и блокады периферических серотониновых и дофаминовых рецепторов на эффекты блокаторов холино- и адренорецепторов, наркоза и острого стресса при регистрации ВСП. В присутствии серотонина на фоне блокады D₂-рецепторов формируется менее переменный ритм сердца. В то время, как на фоне дофамина при блокаде 5-НТ-рецепторов – более переменный.

Автором показано, что стимуляция серотонинергической системы провоцирует резкое снижение переменности ритма. Достаточно переменный ритм наблюдается при ее блокаде.

Обнаружено, что стимуляция дофаминергической системы провоцирует значительное повышение переменности в VLF- и LF-диапазонах и снижение переменности в VLF-диапазоне при ее ингибировании.

В условиях комбинированных проб при использовании фармакологического анализа впервые показано: воздействия на периферические 5-НТ-рецепторы частично компенсируют эффекты стимуляции и блокады центральной серотонинергической системы; воздействия на периферические D₂-рецепторы существенно изменяют эффекты стимуляции и блокады центральной дофаминергической системы, преимущественно снижая переменность ритма сердца.

Проведенные исследования показали, что на фоне стимуляции серотонинергической системы ритм сердца остается достаточно стабильным, а на фоне ее блокады – более переменным. Автором впервые зарегистрировано повышение изменчивости сердечного ритма на фоне стимуляции дофаминергической системы в покое и при остром стрессе.

Теоретическая и практическая значимость

Представленное диссертационное исследование имеет важное теоретическое и прикладное значение.

Работа Ступина В.О. существенно расширяет и дополняет представления о механизмах формирования ВСР, роли в этом процессе различных уровней серотонинергической и дофаминергической систем. Особого внимания с практической точки зрения заслуживает оценка взаимодействия этих систем с адренергическими и холинергическими механизмами регуляции в норме, на фоне стресса и в условиях наркоза. Благодаря проведенным исследованиям дополнены представления о компонентах автономного и центрального контуров регуляции, влияющих на формирование изменчивости сердечного ритма.

Результаты работы могут быть включены в соответствующие разделы спецкурсов и лекций общего курса по физиологии человека и животных, и смежных дисциплин. После соответствующих дополнительных исследований возможно использование результатов в клинических условиях.

Структура работы

Диссертация В.О. Ступина построена по классическому образцу, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, три главы результатов собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Работа изложена на 166 страницах, иллюстрирована 17 рисунками и 20 таблицами. Список

цитируемой литературы содержит 271 источник, на русском языке – 157, на английском – 114.

Во введении автор пишет об актуальности изучаемой проблемы и новизне полученных данных, раскрывает цель и задачи исследования, формулирует положения, выносимые на защиту. В Обзоре литературы автор описывает современные представления о вариабельности сердечного ритма и ее природе в различных условиях, в том числе на моделях патологии. Отдельные части обзора посвящены описанию физиологического значения серотонинергической и дофаминергической систем и их роли в регуляции жизненно важных функций организма.

Глава Материалы и методы содержит описание объектов исследования и методических подходов, используемых автором в работе. Для решения поставленных задач объектами исследования были 162 самца нелинейных крыс 4-5- месячного возраста.

Запись ЭКГ у крыс осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Варикард» (Рамена, Россия). Для получения динамических рядов кардиоинтервалов использовали запись электрокардиограммы во втором стандартном отведении. Электроды для регистрации ЭКГ располагали внутрикожно. Контрольными считали параметры ЭКГ, зарегистрированные в состоянии спокойного бодрствования у интактных животных и животных, получавших физиологический раствор. Математическая обработка рядов R-R-интервалов выполнена в программе «ISKIM6». Основным критерием выбора была стационарность колебаний кардиоинтервалов на анализируемом фрагменте ЭКГ. Математический анализ динамических рядов кардиоинтервалов R-R выполняли методами статистического анализа, вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому и соавт. (2001), спектрального анализа.

В наркозный сон животных вводили путем инъекции этаминала натрия в дозе 40 мг/кг м.т., далее регистрировали ЭКГ.

Острый стресс моделировали по методике (Перцов С.С. и соавт., 1997; Курьянова Е.В., 2012).

Анализ ВСП во всех сериях опытов проводили у животных контрольной группы и экспериментальных групп: на фоне стимуляции или блокады серотонинергических и дофаминергических структур (периферических и центральных), в комбинированных пробах; при переходе животных в наркозный сон после введения препаратов; на 15-, 30- и 60-й минутах острого стресса.

Дизайн исследования, включая применение используемых фармакологических агентов и условий их изучения, представлен таблице 1.

В трех главах автор подробно описывает результаты собственных исследований.

Глава Обсуждение посвящена анализу и сопоставлению собственных данных автора с уже известными фактами по изучаемой проблеме. Обобщенная схема влияний на ВСП стимуляции и блокады центральных серотонин- и дофаминергической систем в графической форме суммирует полученные Ступиным В.О. данные.

Раздел Заключение – в сжатом виде суммирует полученные автором результаты.

Степень обоснованности и достоверности результатов, и выводов, сформулированных в работе

Достоверность полученных в работе результатов и выводов определяется использованием адекватных методов и подходов, а также значительным фактическим экспериментальным материалом и корректными методами статистической обработки результатов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Excel (Microsoft Office 2003), STATISTICA, Version 10. Статистическую значимость изменений параметров ВСП после введения изучаемых фармакологических агентов в

каждой группе и по сравнению с контролем оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сопряженность изменений параметров ВСР в условиях примененных воздействий оценивали с помощью корреляционного анализа.

Выводы работы логично вытекают из результатов проведенных автором исследований, достоверны и соответствуют поставленным задачам.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 1.5.5 — «Физиология человека и животных».

Результаты диссертационного исследования представлены в 19 научных работах, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, и 13 - тезисы конференций.

Автореферат кратко и четко в полной мере отражает суть проведенных автором исследований.

Замечания

В главе Материалы и методы исследования автор сначала описывает применяемые фармакологические агенты и схемы их использования и только потом методы регистрации анализа ЭКГ, модель стресса и манипуляции в условиях наркотизации. Подобное изложение затрудняет понимание материала. Логичнее было бы сначала описать применяемые методы исследования, а потом фармакологический анализ.

Вопросы

1. Как можно оценить полученные Вами результаты с точки зрения нейротрофической теории академика Л.А.Орбели?
2. Чем Вы руководствовались, когда выбирали возраст лабораторных животных? С каким этапом онтогенеза человека можно соотнести этот возраст?

3. Можно ли полученные Вами результаты учитывать в клинических условиях? Если да, в каких ситуациях?

Заключение

Возникшие, после прочтения рукописи вопросы носят дискуссионный характер и не затрагивают сути, проведенных автором исследований.

По своей актуальности, форме, объему проведенных исследований, научной и практической значимости, обоснованности положений, выносимых на защиту, а также выводов работа В.О. Ступина «Роль серотонинергической и дофаминергической систем в регуляции сердечного ритма нелинейных крыс» соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 — «Физиология человека и животных» п.9 постановления правительства РФ N 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 02.08.2016 N 355).

Автор Виктор Олегович Ступин заслуживает искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 — «Физиология человека и животных».

Заведующая кафедрой физиологии нормальной
ПСПбГМУ им.акад. И.П.Павлова МЗ РФ
доктор биологических наук, доцент

Е.В.Лопатина



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им.акад. И.П.Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8
Тел.: 8-812-338-66-04

Адрес электронной почты: evlopatina@yandex.ru

« 9 » сентября 2022

