

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор - начальник
Управления научной политики
МГУ имени М.В.Ломоносова,
А.А.Федянин



А.А. Федянин
08

2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на диссертационную работу Ступина Виктора Олеговича «Роль серотонинергической и дофаминергической систем в регуляции сердечного ритма нелинейных крыс», представленную в диссертационный совет 24.1.137.07 (Д 002.020.01) на базе ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных

Актуальность темы

Диссертационное исследование Ступина Виктора Олеговича посвящено изучению роли серотонинергической и дофаминергической систем в регуляции сердечного ритма у крыс. Эти нейромедиаторные системы головного мозга играют важную роль в формировании поведения, реализации когнитивных функций, эмоций, а изменение их активности может приводить к тревожности, депрессии и другим нарушениям неврологического статуса. Применение фармакологических препаратов, вызывающих изменения уровня серотинина и дофамина в организме млекопитающих, сопряжено с развитием сложных гемодинамических эффектов, обусловленных наличием специфических

рецепторов к этим биогенным аминам в нейронах ЦНС, задействованных в регуляции сердечно-сосудистой системы, в нейронах автономной нервной системы, а также в клетках сердца и кровеносных сосудов. В итоге серотонин и дофамин могут напрямую влиять на работу сердца, а также модулировать кардиотропные эффекты других регуляторов.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) информативно отражает функционирование механизмов, регулирующих работу сердечно-сосудистой системы. В связи с этим анализ ВРС широко используется с целью оценки функционального состояния организма в профилактической, возрастной и спортивной медицине, при диагностике различных сердечно-сосудистых заболеваний и оценке эффективности их лечения, а также в экспериментальной практике. Следует отметить, что в теоретическом обосновании методов анализа ВСР основное внимание уделяется адренергическим и холинергическим механизмам, тогда как роль других нейромедиаторных систем, включая серотонинергическую и дофаминергическую, практически не рассматривается. В свете современных данных о многочисленных кардиотропных эффектах серотонина и дофамина комплексное экспериментальное исследование их роли в регуляции ВСР представляется весьма перспективным и практически значимым. В связи с вышесказанным актуальность темы диссертационной работы В.О. Ступина не вызывает сомнений.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа В.О. Ступина изложена на 166 страницах текста, построена по классическому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав описания результатов исследования, обсуждения результатов, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 17 рисунками. Список литературы включает 271 источник, из которых отечественных – 157, иностранных – 114. Работа написана логичным научным языком, выдержана в едином стиле.

Во введении приведено обоснование актуальности темы, сформулированы цель и задачи работы. Здесь же отражены научная новизна работы, ее

теоретическая и практическая значимость, приведены три основные положения, выносимые на защиту, а также общие сведения о диссертации. Введение дает основные представления о работе и полностью соответствует теме диссертации.

Обзор литературы построен логично, написан на основании анализа большого количества литературных источников, среди которых как классические, так и недавно опубликованные работы, отражающие современные представления о ВСР и ее изменениях в различных функциональных состояниях, а также о регуляторной роли серотонинергической и дофаминергической систем. Автор указывает на спорные и нерешенные вопросы в области теории и практики анализа ВСР, отмечает недостаточность сведений о роли серотонина и дофамина в регуляции ритма сердца. Содержание этого раздела свидетельствует о компетентности автора в общих вопросах физиологии сердечно-сосудистой системы и в конкретной разрабатываемой им теме.

Глава «Материалы и методы» начинается с описания общего дизайна исследования, которое позволяет взглянуть на работу как на комплексное исследование, понять его логику и связь этапов между собой. Подробно охарактеризованы фармакологические воздействия на периферические и центральные регуляторные механизмы, описана авторская методика регистрации ЭКГ у крыс, а также методы анализа вариабельности последовательностей кардиоинтервалов. Исследование выполнено на сертифицированном отечественном оборудовании (аппаратно-программный комплекс «Варикард», программа «ИСКИМ6», «Рамена», Россия). Интересным методическим подходом является наблюдение за изменениями параметров ВСР у животных в трех функциональных состояниях (покой, наркоз, стресс) при однотипных воздействиях на периферический и центральный уровни исследуемых нейромедиаторных систем. Методы описаны подробно, с приведением ссылок на первоисточники, что позволяет воспроизвести эксперименты.

Описание собственных результатов приведено в трех главах. В них автор последовательно и подробно описывает изменения ВСР в результате

стимуляции и блокады периферических рецепторов к серотонину и дофамину, а также при модуляции активности серотонинергических и дофаминергических механизмов в трех функциональных состояниях: спокойное бодрствование, наркозный сон и острый стресс. Показано, что стимуляция серотонинергической и блокада дофаминергической систем способствуют снижению вариабельности кардиоинтервалов, а блокада серотонинергической и стимуляция дофаминергической систем, напротив, приводят к повышению ВСР. С использованием блокаторов ганглионарной передачи, а также холино- и адренорецепторов показано модулирующее влияние серотонинергической и дофаминергической систем на активность двух отделов автономной нервной системы.

Очень привлекательна глава, посвященная обсуждению полученных результатов. Она изложена более чем на 20 страницах текста, что позволило автору провести подробный анализ данных с учетом сведений из научной литературы и сформулировать свою точку зрения о механизмах выявленных закономерностей. Итогом глубокого осмысления результатов стали приведенные в заключительном разделе схемы, обобщающие представления о роли серотонина и дофамина в центральной регуляции ВСР в рамках традиционной двухконтурной модели Р.М. Баевского.

Основное содержание работы завершается выводами, в количестве 8, которые сформулированы четко, соответствуют цели и задачам диссертации, отражают основные полученные результаты.

Список цитированной литературы составлен в соответствии с требованиями, оформлен корректно, подборка источников соответствует теме исследования. Значительная часть работ опубликована в последние 10 лет.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, содержит все необходимые разделы, отражает содержание, научную и практическую значимость работы.

Новизна исследований и полученных результатов

В диссертационной работе В.О. Ступина впервые экспериментально

обоснована правомерность включения серотонинергических и дофаминергических механизмов в традиционную модель, объясняющую формирование ВСП. Впервые выявлены противоположные эффекты блокады серотониновых и дофаминовых рецепторов на ВСП в состоянии спокойного бодрствования. Показано, что как серотонин, так и дофамин могут ослаблять стресс-индуцированные изменения ВСП.

Впервые доказано модулирующее влияние стимуляции и блокады серотонинергических и дофаминергических механизмов на эффекты блокаторов холино- и адренорецепторов в отношении ВСП. Обнаружено, что под наркозом стимуляция серотонинергической системы потенцирует снижение variability ритма сердца в диапазоне дыхательных волн, а стимуляция дофаминергической системы, напротив, повышает ВСП в этой области спектра. Автор выдвигает оригинальное предположение, что серотонинергическая система оказывает модулирующее влияние на активность парасимпатической нервной системы и функционирует преимущественно на уровне автономного регуляторного контура, тогда как дофаминергическая система преимущественно в основном влияет на активность симпатoadреналовой системы и центральный контур регуляции.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации основана на грамотно спланированном дизайне исследований, корректном подборе фармакологических препаратов для воздействий на исследуемые нейромедиаторные системы, а также на достаточно большой численности выборок. Автором отработана методика регистрации ЭКГ у бодрствующих крыс, применены современные методы анализа ВСП. Массив полученных данных обработан в программе Statistica 10.0 с использованием U-критерия Манна-Уитни и корреляционного анализа. Можно считать, что результаты работы воспроизводимы и логично вплетаются в общую канву современных представлений о механизмах формирования ВСП.

По результатам диссертационной работы сформулированы три положения,

выносимые на защиту, и 8 выводов, которые соответствуют задачам исследования и базируются на полученных результатах.

Результаты диссертационного исследования В.О. Ступина прошли апробацию на научных конференциях и симпозиумах, они изложены в 6 статьях, опубликованных в профильных журналах, рекомендованных ВАК РФ, то есть основные положения работы уже получили одобрение и поддержку научной общественности.

Теоретическая и практическая ценность работы

Полученные в работе данные развивают современные представления о сложной и многокомпонентной системе регуляции сердечного ритма и доказывают, что в этой регуляции также задействованы серотонинергические и дофаминергические механизмы, которые модулируют эффекты парасимпатического и симпатoadреналового регуляторных каналов. Результаты работы важны для развития теоретических представлений о механизмах формирования ВСР, а также наших знаний о регуляторной роли серотонинергических и дофаминергических механизмов в регуляции работы сердца.

В практическом аспекте результаты работы создают основу для разработки новых критериев оценки функционального состояния организма человека по показателям ВСР. В связи с этим сведения об участии серотонина и дофамина в формировании ВСР в состоянии наркоза, при остром стрессе, при изменениях регуляции сердца автономной нервной системой представляют несомненный интерес для специалистов в области кардиологии и нейрофармакологии. Полученные результаты могут быть использованы при преподавании физиологии, фармакологии и смежных дисциплин в профильных вузах.

Диссертационная работа не вызывает принципиальных замечаний по форме, способу изложения и содержанию, но ряд моментов требует уточнения.

Замечания

1. В тексте работы содержится некоторое количество опечаток и неточных формулировок. Например, на стр. 21 М-холинорецепторы названы

ионотропными, что неверно («быстрая» этих рецепторов связь с K^+ -каналами кардиомиоцитов осуществляется с участием G-белка).

2. Частотные диапазоны на рисунках приведены в несколько необычной последовательности (как правило, их приводят в порядке повышения частоты).

3. Хотелось бы видеть в тексте работы хотя бы один рисунок, демонстрирующий спектр мощности RR-интервалов, а не только диаграммы спектральной мощности в виде столбиков.

4. Иногда при описании/объяснении механизмов формирования ВСР автор смешивает данные для человека и крысы, что неправильно, поскольку частотные характеристики ВСР у этих видов различны. Например, упоминаемый на стр. 19 «миогенный» механизм, который был предложен В.Л. Janssen для объяснения 0.1-Гц колебаний артериального давления у крыс, не имеет отношения к низкочастотным колебаниям сердечного ритма (у крыс такие колебания имеют частоту 0.4 Гц).

5. Хотя в целом набор использованных фармакологических инструментов можно считать адекватным решению поставленных задач, в ряде случаев автор слишком категорично обозначает локализацию мишеней их действия (центральный или периферический уровни). Например, флуоксетин блокирует переносчик серотонина не только в нейронах ЦНС, но и в тромбоцитах, а амантадин, помимо воздействия на дофаминергические механизмы, может блокировать глутаматные NMDA-рецепторы. В связи с этим логичным продолжением работы могло бы быть изучение эффектов использованных блокаторов/агонистов при их центральном или интраназальном введении.

6. Для фармакологических препаратов лучше использовать названия не лекарственных форм, а субстанций (например, анаприлин – это пропранолол). Кроме того, более подходящим инструментом для решения поставленных задач был бы β_1 -блокатор атенолол.

Вопросы

1. В работе указано, что исследования выполнены в летний сезон года (стр. 36). Почему для проведения экспериментов было выбрано это время года?

2. На стр. 64 автор предполагает, что «введение анаприлина могло спровоцировать ... снижение давления». Каков возможный механизм влияния этого β -блокатора на давление крови? (Известно, что β_1 -блокатор атенолол не снижает давление).

3. При обсуждении полученных результатов автор неоднократно упоминает, что изменения ВСП при введении блокаторов/агонистов могут быть вторичными по отношению к изменениям дыхания или артериального давления. В связи с этим возникает вопрос: какие из обнаруженных в работе эффектов стимуляции или блокады серотонинергической и дофаминергической систем обусловлены, по мнению автора, прямыми воздействиями на сердце или же непосредственно на центральные механизмы регуляции сердечной деятельности?

Следует отметить, что приведенные выше замечания и вопросы не являются принципиальными и не снижают научную и практическую значимость диссертации.

Общее заключение

В целом, диссертационная работа Ступина Виктора Олеговича «Роль серотонинергической и дофаминергической систем в регуляции сердечного ритма нелинейных крыс» является законченной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, раскрывающие роль серотонинергических и дофаминергических механизмов в формировании вариабельности сердечного ритма, а также их модулирующее влияние на регуляторные эффекты симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы.

По своей актуальности, новизне, методическому уровню, обоснованности основных положений и выводов, их теоретической и практической значимости можно заключить, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в п. № 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г.

№ 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539), а соискатель Ступин Виктор Олегович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 - Физиология человека и животных.

Отзыв подготовлен профессором кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, доктором биологических наук Тарасовой Ольгой Сергеевной, обсужден и утвержден на заседании кафедры физиологии человека и животных, протокол №7 от 01 августа 2022 г.

Заведующий кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
доктор биологических наук, профессор



Андрей Александрович Каменский

Профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
доктор биологических наук, доцент



Ольга Сергеевна Тарасова

Адрес: 119234, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных
Электронная почта Ольги Сергеевны Тарасовой: ost.msu@gmail.com
Электронная почта Андрея Александровича Каменского: kamensky_msu@mail.ru
Тел: 8(495)9393355
Электронная почта организации: info@rector.msu.ru
Официальный сайт организации: <http://www.msu.ru>.