

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора биологических наук, профессора, член-корреспондента РАН  
Рощевской Ирины Михайловны на диссертационную работу  
Котихиной Елены Евгеньевны «Исследование пространственно-  
временных характеристик биоэлектрической активности миокарда с  
использованием эпикардальных микроэлектродных матриц»,  
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических  
наук по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационная работа Котихиной Е.Е. посвящена актуальной физиологической задаче – выявлению маркеров и предвестников аномального распространения волны возбуждения и нарушений восстановления возбудимости желудочков сердца, которые могут привести к аритмиям и фибрилляции, к летальному исходу. Использование в качестве объекта исследования изолированного органа позволило отсеять внесердечные регуляционные факторы, влияющие на деятельность сердца. Несмотря на активное развитие различных методов и подходов картирования, позволяющих оценить деполяризацию и реполяризацию миокарда в целом, на эпикарде, эндокарде, в интрамуральных слоях миокарда, изучение электрической активности в локальных зонах, в отдельных областях, имеющих критическое значение для оценки глобальной электрической активности желудочков сердца, несомненно актуально и важно. Проведенные исследования дополняют знания о механизмах возникновения и развития аритмий. Развитие методов исследования электрофизиологических процессов в сердце расширяет представления о деятельности ионных токов, например депо-зависимого кальциевого входящего тока, зависящих от множества факторов, в том числе концентрации кислорода и механического воздействия на орган.

Диссертация Котихиной Елены Евгеньевны «Исследование пространственно-временных характеристик биоэлектрической активности

миокарда с использованием эпикардиальных микроэлектродных матриц», по своей актуальности не вызывает никаких сомнений. Изучение электрической активности левого желудочка изолированного сердца в условиях подавления депо-зависимого кальциевого тока, гипоксии и реоксигенации, механического растяжения правого предсердия представляет обоснованный интерес для физиологов и исследователей, занимающихся физиологией сердца, изучением формирования аритмий.

### **Научная новизна исследования**

Котихиной Е.Е. были впервые показаны новые маркеры и признаки формирования фибрилляции желудочков, основанные на анализе пространственно-временных параметров деполяризации и реполяризации левого желудочка сердца при локальном мультиэлектродном картировании участка субэпикарда. Были получены новые данные о влиянии блокирования депо-управляемого кальциевого тока, гипоксии и реоксигенации на электрическую активность левого желудочка сердца, развитие фибрилляции желудочков.

В работе представлены новые данные о влиянии механического растяжения правого предсердия на электрическую активность в левом желудочке изолированного перфузируемого сердца крысы.

В рамках выполнения диссертационной работы для решения поставленных задач Котихиной Е.Е. метод картирования кардиоэлектрических потенциалов мультиэлектродными матрицами был самостоятельно адаптирован для исследования электрической активности изолированного сердца крысы. Показана эффективность используемых диссертантом алгоритмов оценки электрофизиологического состояния миокарда в зависимости от условий эксперимента.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Разработанные и используемые в диссертационном исследовании методологические подходы и алгоритмы оценки электрической активности

сердца могут применяться на практике для проведения доклинических исследований, в исследовательских и в клинических лабораториях, занимающихся исследованием электрической активности сердца.

Полученные в результате диссертационного исследования новые данные о влиянии действия депо-управляемых кальциевых токов, гипоксии, реоксигенации и растяжения правого предсердия, на электрическую активность миокарда, развитие аритмий и фибрилляции желудочков, расширяют теоретические представления о физиологии сердца и могут быть использованы в научных исследованиях и в терапевтических целях.

### **Степень обоснованности, достоверности научных результатов, положений и выводов**

Поставленная соискателем цель полностью отражает сущность проведенного исследования. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Содержание представленной работы отражено в основных положениях, выносимых на защиту, и базируются на основании экспериментальных данных и научных выводов. Выводы в полном объеме отражают задачи исследования, основные научные положения логично и аргументировано вытекают из полученных автором результатов исследования.

Достоверность полученных автором результатов экспериментальной работы подтверждается использованием современных экспериментальных методов, проведением статистического анализа полученных данных с использованием корректно подобранных критериев, публикацией материалов диссертации в ведущих научных журналах, представлением материалов работы в виде докладов на всероссийских и международных конференциях. Обоснованность и достоверность научных положений не вызывает сомнений, поскольку обеспечивается необходимым объемом выборки и опирается на достаточный объем исследований с применением современных методик и статистической обработки результатов.

## **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано три статьи – в научных журналах, из списка рекомендованных ВАК РФ, индексируемых Web of Science и Scopus

### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертация Котихиной Е.Е. изложена на 164 страницах и содержит 42 рисунка и 1 таблицу. Диссертация написана в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов. Список литературы включает 225 источников, из которых 213 иностранных.

Во **введении** обосновывается актуальность исследования, формулируются его цель и задачи, отмечается научная новизна, научно-практическая значимость работы и выносимые на защиту научные положения.

В **литературном обзоре** автором достаточно полно изложены современные представления о состоянии изучаемой научной проблемы. Описываются существующие методы картирования электрической активности сердца, модификации применения метода мультиэлектродного картирования для решения различных задач, предпосылки развития метода, его востребованность. Рассматривается влияние гипоксии/реоксигенации на электрическую активность сердца, сведения о депо-управляемых и механочувствительных ионных токах и каналах.

В главе "**материалы и методы**" подробно описываются используемые в работе методы: перфузии изолированного сердца по Лангендорфу; применение мультиэлектродных матриц для локального субэпикардального картирования электрической активности миокарда с поверхности левого желудочка сердца, методы гистологической окраски тканей, биохимические методы оценки гипоксии ткани, метод культуры кардиомиоцитов. Методология и методы исследования соответствуют экспериментальному

направлению и цели работы, позволяют полностью решить поставленные в диссертационном исследовании задачи.

Приведены алгоритмы анализа электрофизиологических параметров, оценка которых производилась в рамках проведенного исследования для изучения состояния миокарда, разъяснения используемых в диссертационном исследовании терминов и порядка их применения.

Глава "**результаты и обсуждения**" содержит описание данных, полученных на изолированных сердцах крысы с помощью мультиэлектродных матриц условиях перфузии, приводится подробное обсуждение и описание характеристик регистрируемых электрических кардиосигналов, электрограмм. Представлены результаты изучения изменений анализируемых параметров электрической активности области левого желудочка сердца в зависимости от используемого диссертантом экспериментального моделирования: подавление депо-управляемого входящего кальциевого тока; гипоксия/реоксигенация; механическое растяжение правого предсердия.

Полученные результаты анализируются и обсуждаются, что свидетельствует о вдумчивом подходе автора к интерпретации полученных результатов.

В разделе «**Заключение**» обобщаются основные результаты работы и оценивается их значимость для понимания электрофизиологических механизмов деятельности миокарда.

**Выводы** четко сформулированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и логично завершают представленные материалы диссертации.

**Автореферат** полно отражает основное содержание диссертации, в нем изложены цель, задачи, актуальность исследования, научная новизна, научно-практическая значимость работы, выводы и положения, выносимые на защиту, наиболее значимые результаты работы.

### **Вопросы для дискуссии по диссертационной работе:**

1. Вызывает большой интерес проведенные автором исследования влияния растяжения правого предсердия на электрическую активность левого желудочка сердца в условиях изолированного сердца. Было бы важно попробовать оценить выявленные изменения с точки зрения регуляторного влияния внутрисердечной нервной системы, детально описанной и изучаемой в 1960-1980 годах коллективами Г.И.Косицкого и М.Г.Удельнова. Трехмерная модель внутрисердечной нервной системы недавно была разработана исследователями Университета Томаса Джефферсона. Что Вы думаете о роли внутрисердечной нервной системы в описываемых Вами эффектах?

2. К сожалению исследования автора, проведенные на первичных культурах кардиомиоцитов крыс почти не нашли своего отражения в описаниях результатов исследований и их обсуждении. Возможно ли кратко сформулировать полученные Вами результаты и их связь с картированием субэпикарда левого желудочка?

3. По моему нуждается в уточнении обсуждаемый автором вопрос о взаимосвязи архитектоники рабочего миокарда с последовательностью распространения волны возбуждения по субэпикарду левого желудочка. Логичнее было бы связать направление распространения волны возбуждения и расположение области ранней активации на субэпикарде левого желудочка в области расположения мультиэлектродной матрицы с областью прорыва волны возбуждения из более глуболежащих слоев на субэпикард, связанный, прежде всего, с расположением терминалей проводящей системы в субэндокардиальном слое. Что Вы думаете по этому поводу?

### **Замечания по работе:**

1. К сожалению, в работе встречаются опечатки орфографические и стилистические ошибки, которые несколько осложняют знакомство с диссертационной работой. Опечатки встречаются даже в названиях разделов – например, раздел 2.2.3. Моделирования растяжения, на стр. 47 - миограда,

стр. 24 - изолированном, сегодняшний, стр. 121 - знаний и др., стилистические погрешности, например, сердце окружалось теплой камерой стр. 47 и др.

2. Неудачно отсутствие сквозной нумерации рисунков, зачастую часть рисунка переносится на следующую страницу (например рис 3.32), что затрудняет знакомство с ними, иллюстрации чрезвычайно перегружены.

3. В списке литературы статьи, опубликованные на русском языке в журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» почему то приводятся в англоязычном варианте.

4. Некоторые термины, используемые автором, не являются общепринятыми, например латентность электрического сигнала в контексте работы понимается, как период времени между моментами деполяризации субэпикарда желудочков под рядом расположенными точками отведения электрических потенциалов. Интервал между потенциалами - этот термин соответствует частоте сердечных сокращений.

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационной работы. Вопросы носят дискуссионный характер и связаны с актуальностью исследования и интересом, который она вызывает. Отмеченные замечания и вопросы не снижают безусловно положительного впечатления и оценки работы. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Представленная диссертация является завершенным научным исследованием с четкой трактовкой полученных экспериментальных данных и их глубоким научным анализом.

### **Заключение**

Диссертация Котихиной Елены Евгеньевны «Исследование пространственно-временных характеристик биоэлектрической активности миокарда с использованием эпикардальных микроэлектродных матриц»

является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям п. 9-11, 13-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., а ее автор, Котихина Елена Евгеньевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

член-корреспондент, профессор,  
доктор биологических наук,  
главный научный сотрудник  
лаборатории фармакологического скрининга  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»



Рощевская Ирина Михайловна  
«04».....апреля.....2023 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»  
Адрес: 125315, г. Москва, Балтийская, 8, эл.адрес – [zakusovpharm@mail.ru](mailto:zakusovpharm@mail.ru),  
Веб-сайт <https://www.academpharm.ru>, тел. 8(499)151 18 81

Подпись руки И.М. Рощевской  
Гл. н. с. лаборатории фармакологического скрининга  
заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
Кандидат биологических наук



.....Крайнева Валентина Александровна  
«04».....апреля.....2023 г.