

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

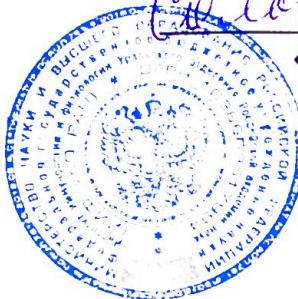
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ
Уральского отделения Российской академии наук
(ИИФ УрО РАН)
Первомайская ул., 106,
г. Екатеринбург, 620049
Тел./факс (343) 374-00-70
e-mail: secretar@iip.uran.ru

03.04.2023 № 16381/02-56

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУН Института
иммунологии и физиологии УрО
РАН д.ф.-м.н., профессор

Соловьев О.Э. Соловьева
« 03 » 04 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук на диссертационную работу Котихиной Елены Евгеньевны «Исследование пространственно-временных характеристик биоэлектрической активности миокарда с использованием эпикардиальных микроэлектродных матриц», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.

Актуальность диссертационной работы

На сегодняшний день остро стоит проблема смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний. Функциональное состояние сердца может быть оценено, в частности, по его электрофизиологическим характеристикам и в первую очередь зависит от возможности формирования нормальной биоэлектрической активности. Несмотря на продолжительную историю развития и широкое применение методов микроэлектродов для оценки параметров электрической возбудимости миокарда и в связи с развитием новых технологий назревает необходимость разработки новых методологических подходов для решения существующих задач в данной области. Важную роль в процессах

возникновения и распространения электрических импульсов в сердечной ткани играют ионные каналы, среди которых особый интерес представляют сравнительно малоизученные каналы депо-управляемого входящего кальциевого тока. Актуальными для изучения факторами влияния на электрические свойства сердца с точки зрения частоты возникновения связанных с ними патологий, в том числе жизнеугрожающих фибрилляций желудочков, являются такие состояния, как гипоксия/реоксигенация и повышенная механическая нагрузка на сердце.

Учитывая вышесказанное, тема диссертационного исследования Котихиной Елены Евгеньевны, посвященная исследованию пространственно-временных параметров биоэлектрической активности миокарда перфузируемого изолированного сердца крыс в норме и при воздействии физико-химических факторов регуляции его электрофизиологических свойств методом микроэлектродного картирования эпикарда, является, несомненно, актуальной.

Связь работы с планами соответствующих отраслей наук

Диссертационная работа Котихиной Е.Е. выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Научная новизна работы

В диссертационном исследовании впервые показано, что фибрилляция желудочков, вызванная присутствием неспецифического блокатора депо-управляемого кальциевого входящего тока, обусловлена одновременно возникающими учащением ритма генерации потенциалов и увеличением задержки волны возбуждения в миокарде. Также впервые было продемонстрировано увеличение начальной фазы реполяризации локального полевого потенциала в данных условиях. Впервые исследовано влияние режима гипоксии на данную закономерность и возможность предупреждения фибрилляции желудочков за счет

препятствия увеличению длительности внеклеточного потенциала, зарегистрированного с поверхности эпикарда.

Диссертация содержит новые сведения о влиянии механического растяжения правого предсердия на скорость проведения возбуждения в миокарде левого желудочка. А именно, значение данного показателя увеличивается и сохраняется на повышенном уровне дольше, чем длится эффект учащения ритма сердечных сокращений.

Теоретическая и практическая значимость

В рамках проведенного исследования разработан аналитический подход оценки пространственно-временных параметров биоэлектрической активности миокарда на основе многоканальной регистрации гибкими микроэлектродными матрицами с поверхности эпикарда с учетом известных особенностей распространения возбуждения в миокарде. Эффективность и достоверность данного аналитического подхода была доказана возможностью наблюдать закономерные изменения исследуемых параметров в зависимости от условий эксперимента.

Используемый отработанный в проведенной работе метод имеет перспективу внедрения в медицинскую практику и востребованность в экспериментальных исследованиях в области изучения свойств возбудимых систем организма.

Положения диссертационного исследования, основанные на результатах изучения роли депо-управляемых кальциевых токов, влияния гипоксии/реоксигенации и механического воздействия на биоэлектрическую активность миокарда могут быть включены в образовательный процесс студентов высших учебных заведений медицинского и биологического профилей.

Анализ содержания диссертации

Диссертационная работа Котихиной Е.Е. изложена на 164 страницах машинописного текста, хорошо проиллюстрирована (42 рисунков, 1 таблица).

Диссертация построена по традиционному принципу, включает введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, экспериментальную часть с обсуждением результатов, заключение, выводы и список литературы, включающий 225 источников.

Во **введении** показана актуальность исследования, сформулированы цель и задачи проведенной работы, научная новизна и значимость полученных результатов.

В **обзоре литературы** проведен анализ зарубежных и отечественных публикаций с целью описания краткой истории развития, принципа и задач метода микроэлектродного картирования. Особое внимание уделяется преимуществам использования многоэлектродной техники картирования биоэлектрических потенциалов. Описываются возможности, перспективы и ограничения применения метода в зависимости от объекта исследования. Отдельно рассмотрены вопросы роли депо-управляемых ионных каналов в формировании биоэлектрической активности миокарда. Приводятся данные о влиянии гипоксии и реоксигенации на возбудимость миокарда, механического растяжения и о значении механочувствительных ионных каналов. Объем проработанного литературного материала для написания обзора свидетельствует о высоком уровне теоретической подготовки диссертанта. Обзор ранее проведенных исследований логически подводит читателя к актуальности проведенного диссертантом исследования.

Использованные для достижения поставленных цели и задач исследования методики подробно описываются в главе «**Материалы и методы**». Приводится протокол эксперимента для групп, которые формировались в зависимости от изучаемых условий. Представляются используемые статистические методы анализа полученных экспериментальных данных. Выбранные для выполнения диссертационной работы методы позволили решить поставленные в рамках исследования задачи и получить оригинальные результаты.

Результаты исследования и их обсуждения представлены в третьей главе. Полученные результаты проиллюстрированы рисунками и графиками, и изложены в соответствии с поставленными задачами. Сначала приводятся

результаты регистрации биоэлектрической активности миокарда изолированного сердца крысы, перфузируемого в условиях стандартной перфузии. Полученные результаты сопоставляются с данными, опубликованными авторами предыдущих исследований. Затем представляются результаты анализа изменений возбудимости миокарда по частотным и пространственно-временным параметрам в зависимости от экспериментальных условий. А именно, отдельно рассматриваются эффекты влияния на сердце блокировки депо-зависимого кальциевого тока, режима гипоксии/реоксигенации и механического растяжения правого предсердия, а также сочетаний данных видов воздействия. Обсуждаются причины и возможные механизмы полученных эффектов, сравнение с представленными в литературе результатами других исследователей.

В главе «**Заключение**» обобщаются проведенные исследования и полученные результаты. **Выводы** диссертационного исследования формулируются на основе полученных результатов, соответствуют поставленным в работе целям и задачам.

Достоверность выводов и полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием достаточного количества экспериментального материала. Полученные данные были подвергнуты корректному статистическому анализу и адекватно интерпретированы. На основании результатов исследования сделаны обоснованные соответствующие задачам выводы. Достоверность представленных в работе результатов не вызывает сомнений.

Освещение основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационной работы опубликованы в 3 статьях в рецензируемых научных изданиях (Web of Science, Scopus, рекомендованных перечнем ВАК), а также представлены научному сообществу в виде докладов на российских и международных конференциях.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК и в полной мере отражает содержание диссертации.

Особенно хочется отметить **личный вклад автора** в получении научных результатов. При непосредственном участии докторанта был разработан дизайн исследования, отработан метод многоканального картирования гибкими микроэлектродными матрицами (Multichannel systems, Германия), проведены эксперименты, обработка и интерпретация данных, проведен статистический анализ, подготовка публикаций и представление результатов на конференциях. Выбор темы исследования, постановка задач и обсуждение полученных результатов проводились совместно с научным руководителем.

Замечания и вопросы к содержанию диссертационной работы:

Диссертационная работа оставляет положительное впечатление, недостатков принципиального характера в содержании работы, основных положениях, выносимых на защиту, а, также в выводах рассматриваемой работы нет.

Вопрос такой: в исследовании было показано, что расстояния между электродами от 300 до 750 является адекватным способом оценки пространственно-временных параметров биоэлектрической активности миокарда при эпикардиальном картировании. Есть ли предпочтительное расстояние между электродами для решения разных задач, определения параметров активности в разных отделах/регионах сердца, разных видов животных?

В тексте диссертации встречаются орфографические и пунктуационные неточности. Следует подчеркнуть, что высказанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают значимость полученных результатов.

Заключение

Диссертационная работа Котихиной Елены Евгеньевны «Исследование пространственно-временных характеристик биоэлектрической активности миокарда с использованием эпикардиальных микроэлектродных матриц»

выполнена на актуальную тему и с применением современных методов исследования, является самостоятельным, целостным и завершенным исследованием, проведенным на высоком методическом уровне, которое полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 — физиология человека и животных.

Диссертация была представлена на семинаре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук Российской Федерации 11 января 2023 года (протокол заседания № 1).

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологической подвижности ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН

Никитина Лариса Валерьевна

«27» марта 2023 г.

Адрес: 620049, г. Екатеринбург ул. Первомайская, д.106
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
Сайт <https://www.iip.uran.ru/>; тел: 8(343)374-00-70; e-mail: l.nikitina@iip.uran.ru

Подпись д.б.н. Никитиной Л.В. заверяю

ученый секретарь ИИФ УрО РАН
к.б.н. Храмова Ю.С.

