

«Утверждаю»

Директор федерального государственного

бюджетного учреждения науки

Институт физиологии им. И.П. Павлова

Российской академии наук

член-корр. РАН, д.б.н.



Филаретова Л.П.

«21» декабря 2017 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук» о научно-практической ценности диссертационной работы Серяпиной Алисы Алексеевны «Метаболические показатели головного мозга и параметры гемодинамики при развитии артериальной гипертензии у крыс линии НИСАГ», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

### Актуальность избранной диссидентом темы

Кандидатская диссертация А.А. Серяпиной посвящена анализу изменений метаболизма головного мозга и гемодинамических параметров, сопутствующих развитию стресс-чувствительной артериальной гипертензии в постнатальном онтогенезе у крыс линии НИСАГ. Детальное изучение процессов, происходящих при формировании устойчивой артериальной гипертензии, имеет важное значение для выяснения механизмов, лежащих в основе данного заболевания.

Известно, что развитие гипертензивного статуса в случае первичной гипертонической болезни происходит за счёт сочетания влияния средовых факторов и генетической предрасположенности к повышению артериального давления в ответ на различные стимулы. Одним из основных факторов, отвечающих за развитие артериальной гипертензии, является стресс. Линия НИСАГ моделирует стресс-зависимую форму артериальной гипертензии, при которой повышенная реакция в условиях стресса переходит в фазу стойкого

повышения артериального давления. При этом развиваются характерные для гипертонической болезни изменения функций симпатоадреналовой и гипоталамо-адренокортикальной систем, морфофункциональные изменения миокарда, сосудистой стенки, почек и надпочечников.

Автор работы исследовал взаимосвязь метаболических характеристик головного мозга и основных параметров кровеносной системы, что дает возможность дополнить существующие представления об особенностях гемодинамики в связи с перестройкой функционирования мозговых центров регуляции АД в процессе развития гипертензивного статуса. Для исследования автором были выбраны гипоталамус, как интегральный центр регуляции нейроэндокринных и вегетативных реакций, и область префронтальной коры, отвечающая за осуществление высшей нервной деятельности и триггерные механизмы стрессовых реакций. Поскольку развитие артериальной гипертензии у крыс линии НИСАГ происходит по мере взросления, изучение выбранных параметров проводилось в двух возрастах – 1 и 3 мес.

Использование неинвазивного метода магнитно-резонансной томографии позволило провести все измерения на одних и тех же животных в двух возрастных группах и проследить изменения, сопутствующие развитию артериальной гипертензии в том возрасте, когда эти изменения наиболее динамичны. Полученные автором результаты представляют не только научно-теоретический интерес, но и значимы для клиницистов.

Все вышеизложенное дает основания утверждать, что исследования метаболизма головного мозга и гемодинамических параметров, сопутствующих развитию стресс-чувствительной артериальной гипертензии в постнатальном онтогенезе является актуальной научной проблемой как с теоретической, так и практической точек зрения.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна результатов и основных выводов диссертационной работы состоит в том, что для изучения развития артериальной гипертензии впервые были применены методы магнитно-резонансной томографии.

Применение магнитно-резонансной томографии позволило визуализировать основные отделы мозга крыс и магистральные сосуды. Впервые магнитно-резонансная ангиография для оценки гемодинамики и протонная магнитно-резонансная спектроскопия для оценки уровня метаболитов в коре головного мозга и гипоталамусе использовались параллельно и в динамике на крысах гипертензивной линии НИСАГ и нормотензивной линии WAG. Впервые были получены данные о наличии корреляционных связей между метаболическими показателями гипоталамуса и гемодинамическими параметрами, сопровождающими развитие АГ: sistолическое и диастолическое АД положительно коррелировали с содержанием холина в гипоталамусе, а скорость кровотока в почечных артериях положительно коррелировала с содержанием в гипоталамусе возбуждающего медиатора – глутамата, и отрицательно – с тормозным медиатором ГАМК.

#### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Достоверность представленных результатов и сформулированных автором выводов подтверждаются достаточным объемом современных физиологических исследований, адекватных поставленной цели и задачам исследования и достаточным объемом выборки. Для получения результатов использовались современные методы исследования.

Обоснованность положений и выводов работы подтверждается полученными результатами, применением корректных методов анализа и статистической обработки данных.

Основные положения диссертационного исследования доложены на Всероссийских и международных конференциях. По теме диссертации имеется достаточное количество печатных работ (из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России). Содержание автореферата и печатных работ соответствуют материалам диссертации.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы представлена полученными фундаментальными знаниями о роли гипоталамуса в процессах формирования гипертензивного статуса у крыс линии НИСАГ: соотношение возбуждающих и тормозных нейромедиаторов в гипоталамусе гипертензивных животных с возрастом смещается в сторону возбуждающих (в то время как у нормотензивных крыс наблюдалась противоположная динамика). Также автором выявлена корреляция параметров гемодинамики в крупных артериях и нейрохимических изменений в центральной нервной системе при стресс-зависимой форме артериальной гипертензии.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности применения полученных автором данных в клинических исследованиях новых препаратов, внедряемых в схемы лечения артериальной гипертензии у людей.

## **Объем и структура работы**

Диссертация Серяпиной А.А. построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора, описания методов исследования, одной главы собственных исследований, обсуждения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 95 страницах и иллюстрирована 8 таблицами и 10 рисунками. Список литературы включает 178 источников, из которых 52 на русском и 126 на иностранных языках.

Диссертационное исследование характеризуется четким построением, адекватным решениям поставленных задач, тщательностью обработки и изложения полученных данных и корректностью их обсуждения.

Представленный подробный обзор написан в критическом стиле, в нем показано современное состояние проблемы, логично и убедительно представлено обоснование необходимости ее исследования. В разделе «Материалы и методы исследования» подробно представлена характеристика экспериментальных животных. Автор убедительно обосновывает необходимость проведения проводимого исследования. Для измерения

кровотока в магистральных артериях автор использовала горизонтальный томограф с напряженностью магнитного поля 11,7 Тл (Bruker, Biospec 117/16 USR). Визуализация крупных сосудов крыс производилась с использованием методов FISP и FLASH. Для измерения линейной скорости кровотока в исследуемых сосудах был применен метод TOF-MRA.

Результаты исследования представлены в одной главе на 20 страницах. Показано, что у гипертензивных крыс линии НИСАГ наблюдается возрастное увеличение относительной величины кровотока в бассейне почечных артерий, а также не происходит возрастного снижения кровотока в сонных артериях (наблюдавшегося у нормотензивного контроля), что, по мнению автора, свидетельствует о включении компенсаторных реакций для обеспечения адекватного функционирования почек и головного мозга (в частности, гипоталамуса) в ответ на повышение АД в постнатальном онтогенезе. Установлено также, что с возрастом у крыс НИСАГ и WAG происходит преобладание возбуждающих влияний над тормозными, а также активация энергетических процессов в коре головного мозга и гипоталамусе. У крыс WAG, в отличие от крыс НИСАГ, наблюдается преобладание энергетической активности и возбуждающих влияний только в коре головного мозга, и это различие усиливается с возрастом. У гипертензивных крыс НИСАГ заметно преобладает активность гипоталамуса по сравнению с корой, в то время как у нормотензивных крыс WAG возбуждающие влияния в гипоталамусе, напротив, ослабевают с возрастом. Автор полагает, что такое различие в соотношении возбуждающих и тормозных процессов в гипоталамусе можно связать с развитием и поддержанием у крыс линии НИСАГ повышенного нейроэндокринного тонуса и гипертензивного статуса.

В обсуждении автор проводит анализ собственных результатов, сопоставляя их с данными из научной литературы, и дает сжатую оценку результатам исследования.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы, которые делает автор, резюмируют полученные данные, отражают поставленные задачи, обоснованы и логично вытекают из представленных результатов.

## **Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертации.**

Полученные автором результаты исследования дополняют картину развития АГ у крыс линии НИСАГ и могут быть использованы в качестве основы для проведения научных исследований в Федеральном исследовательском центре "Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" и других НИИ.

Полученные новые данные о наличии взаимосвязей между гемодинамическими параметрами и показателями метаболизма в гипоталамусе и перестройке гемодинамических параметров, происходящей в процессе развития АГ у крыс линии НИСАГ, могут быть использованы в научно-исследовательской работе сотрудников кафедр и в учебном процессе (лекционный курс и практические занятия) в медицинских ВУЗах по курсу нормальной и патологической физиологии.

### **Замечания и вопросы**

При ознакомлении с диссертацией Серяпиной А.А. появились следующие замечания. Прежде всего, необходимо отметить, что для суждения об общей величине кровотока в системной циркуляции целесообразнее было бы измерить минутный объем сердца, а не суммировать величины кровотока по магистральным артериям. Далее, в разделе "Введение" диссертационной работы и в автореферате недостаточно представлена научно-практическая значимость результатов проведенного исследования, хотя подробное ознакомление с текстом диссертации показывает, что полученные автором данные действительно имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Сделанные замечания, однако, не носят принципиального характера и не умаляют достоинств представленной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Серяпиной Алисы Алексеевны «Метаболические показатели головного мозга и параметры гемодинамики при развитии артериальной гипертензии у крыс линии НИСАГ», представленная на

соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, по своей научной цели, использованным методам исследования, полученным результатам является законченным научным квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научной задачи – выявление взаимосвязей между гемодинамическими параметрами и содержанием нейрометаболитов в гипоталамусе в процессе развития АГ у крыс линии НИСАГ.

По своей актуальности, достоверности результатов, обоснованности выводов и научно-практической значимости диссертация Серяпиной А.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а автор Серяпина Алиса Алексеевна заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Отзыв обсужден и одобрен на заседании лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук 14.12.2017 г.

Заведующий лабораторией физиологии  
сердечно-сосудистой и лимфатической систем  
ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Геннадий Иванович Лобов



*Лобов Г.И.  
Aug 8.*

Почтовый адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6

Контактный телефон: 8 (812) 328-07-01; факс: (812) 328-05-01

E-mail: circul@kolt.infran.ru