

Минздрав России

УТВЕРЖДАЮ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

И.о. ректора

д-р мед. наук, доцент

Е.С. Куликов



Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

2020

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

<http://www.ssmu.ru>

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

21.09.2020 № 11

На № _____ от _____

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Руденко Натальи Сергеевны «Регуляция пептидными гормонами сердца гемодинамической стресс-реакции у нормотензивных крыс и крыс с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ)», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность работы Руденко Н.С. обусловлена распространённостью стресса в жизни современного человека и его влиянием на морфофункциональное состояние различных систем организма. Следует отметить, что около 60% заболеваний человека являются стресс-индуцированными или связанными со стрессом (Sabban, 2007).

Особую актуальность работы обуславливает её выполнение на модели наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией. Изучение гипотензивных систем организма вносит вклад в понимание

патогенеза гипертонической болезни и открывает новые возможности для её профилактики и лечения.

Следует отметить, что участие предсердного натрийуретического пептида в реализации стресс-реакций изучено недостаточно и практически не отражено в научной литературе. Сведения о морфологических особенностях синтеза и секреции предсердного натрийуретического пептида у человека и других животных плохо систематизированы.

Восполнению этих недостатков посвящена работа Натальи Сергеевны Руденко, цель которой – изучить структуру секреторных предсердных кардиомиоцитов крыс и оценить их участие в гемодинамической реакции на субхронический иммобилизационный стресс у крыс нормотензивной и гипертензивной линий. Задачи работы сформулированы конкретно и раскрывают цель исследования.

Связь темы исследования с планами соответствующих отраслей науки несомненна, так как её актуальность обусловлена индустриализацией и урбанизацией жизни, несущей в себе не только прогресс, но и многочисленные негативные влияния на организм. Существование человека в условиях стресса сопровождается нарушением физиологических механизмов адаптации и вызывает морфо-функциональные изменения во внутренних органах. Дизайн работы и комплекс используемых методов полностью соответствуют современным биологическим исследованиям. Результаты работы Руденко Н.С. вносят вклад в понимание ультраструктуры секреторных предсердных кардиомиоцитов крыс в норме и при субхроническом стрессе, что, безусловно, отвечает планам биологических наук.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Детально оценить изменения в предсердных секреторных кардиомиоцитах крыс можно только при комплексном морфофункциональном подходе, который и осуществлен в диссертации.

В представленном исследовании использован комплекс современных морфологических методов, позволивший автору изучить особенности синтеза предсердного натрийуретического пептида на клеточном и субклеточном уровне в норме и на модели артериальной гипертензии.

Впервые методом электронной микроскопии показано, что проявление стресс-реакций у крыс обеих изученных линий сопровождается изменением функциональной активности секреторных предсердных кардиомиоцитов правого предсердия. В условиях субхронического иммобилизационного стресса снижается секреция предсердного натрийуретического пептида при сохранении его синтеза, что приводит к накоплению секреторных везикул и их внутриклеточной деградации в цитоплазме секреторных предсердных кардиомиоцитов.

Впервые продемонстрировано, что в цитоплазме секреторных предсердных кардиомиоцитов крыс линии НИСАГ накапливается больше секреторных везикул, чем в аналогичных клетках крыс линии WAG.

Впервые установлено, что у крыс НИСАГ на фоне более высокой концентрации предсердного натрийуретического пептида в крови и его прогормона в секреторных предсердных кардиомиоцитах, адаптация к стрессу менее эффективна, чем у нормотензивных животных. На основании полученных данных впервые установлено участие предсердного натрийуретического пептида в реализации стресс-реакций разного характера и разной продолжительности.

Впервые с помощью комплекса физиологических (измерение артериального давления), морфологических (электронномикроскопического, органометрического, морфометрического, статистического) и биохимических (иммуноферментный анализ, определение концентрации электролитов в сыворотке крови) методов получены данные об особенностях синтеза, внутриклеточного накопления и распределения, секреции и др. предсердного натрийуретического пептида в норме и при воздействии субхронического стресса у крыс.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты, полученные в экспериментальном исследовании Н.С. Руденко, в значительной степени расширяют имеющиеся представления о роли предсердного натрийуретического пептида в адаптационных процессах и патогенезе гипертонической болезни. Исследования морфологических аспектов синтеза и секреции предсердного натрийуретического пептида немногочисленны и фрагментарны. Электронномикроскопический метод позволил автору подробно изучить секреторные предсердные кардиомиоциты крыс и их реакцию на стрессирующее воздействие.

В условиях субхронического иммобилизационного стресса секреция предсердного натрийуретического пептида в кровоток тормозится в большей степени, чем его синтез. При этом предсердный натрийуретический пептид накапливается в саркоплазме секреторных предсердных кардиомиоцитов в крупных секреторных везикулах.

У крыс линии НИСАГ при стрессе на фоне высокой концентрации предсердного натрийуретического пептида в крови и высокого его содержания в миокарде накопление секреторных везикул в саркоплазме и снижение секреции выражены слабее, чем у нормотензивных животных. Установлено, что при односторонней реакции степень изменения активности этих клеток при стрессе определяется их исходным структурным и функциональным состоянием.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Обнаруженное позитивное влияние предсердного натрийуретического пептида на гемодинамику и сердечно-сосудистую систему крыс дают основание надеяться на его клиническое использование.

Кроме того, полученные результаты дополняют соответствующие разделы рабочих программ дисциплин и учебного материала на кафедрах

физиологии, гистологии, цитологии и патологической физиологии медицинских и биологических ВУЗов.

Автором получены новые данные фундаментального характера об ультраструктуре секреторных предсердных кардиомиоцитов при субхроническом стрессе, которые дополняют представления о физиологической роли предсердного натрийуретического пептида и о его участии в реакции организма на стресс.

У крыс линий WAG и НИСАГ в ходе реализации стресс-реакции отмечается повышение артериального давления и снижение секреции предсердного натрийуретического пептида. В перспективе полученные данные можно будет использовать для разработки принципиально новых подходов к коррекции гемодинамических гипо- и гипертонических нарушений. Знания о регуляции выделения предсердного натрийуретического пептида помогут в создании фармакологических препаратов принципиально нового механизма действия.

Полученные данные о секреции предсердного натрийуретического пептида подтверждают его гипотензивный и антистрессовый эффекты, объясняют механизм его действия и обосновывают применение его синтетических аналогов в клинической практике. В настоящее время предсердный натрийуретический пептид используется в качестве мочегонного натрийуретического средства, а также средства, расслабляющего гладкие миоциты сосудов.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 полнотекстовые статьи в журналах из перечня изданий, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований и 4 тезиса – в материалах отечественных научных форумов.

Выводы диссертации основаны на фактическом материале. Работа производит хорошее впечатление, но, как и всякий научный труд, не лишена недостатков, которые не носят принципиального характера и не отражаются на её положительной оценке.

Замечания:

1. При изложении материала исследования автор не придерживается единообразия в названии предсердного натрийуретического пептида использует многочисленные синонимы (натрийуретический пептид А-типа, атриальный натрийуретический пептид), аббревиатуры (АНР, ПНФ, НУП) и неоднозначные выражения (атриальный пептид, предсердный пептид, пептидные гормоны сердца, натрийуретические пептидные гормоны, сердечные натрийуретические пептиды), что существенно затрудняет восприятие текста.

2. Следует отметить, что в современной гистологической номенклатуре изучаемые автором клетки называют секреторными предсердными кардиомиоцитами или эндокринными кардиомиоцитами предсердия (H2.00.05.2.02016).

3. Автор заявляет, что концентрация предсердного натрийуретического пептида в миокарде предсердий представлена в нг/мг белка (стр. 56). Концентрация так не выражается, эта единица измерения соответствует содержанию натрийуретического пептида в миокарде предсердий.

4. Электронограммы раздела «Результаты исследования» не содержат указателей.

5. На всех диаграммах отсутствуют подписи оси ординат.

Вопросы:

1. Почему в названии работы автор заявляет «пептидные гормоны сердца», тогда как исследование посвящено изучению только предсердного натрийуретического пептида (натрийуретического пептида А-типа)?

2. Сколько животных линии WAG и линии НИСАГ было включено в исследование?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: таким образом, диссертация Руденко Натальи Сергеевны «Регуляция пептидными гормонами сердца гемодинамической стресс-реакции у нормотензивных крыс и крыс с наследственной

индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, связанной с морфо-функциональными особенностями синтеза, внутриклеточного преобразования и секреции предсердного натрийуретического пептида при субхроническом стрессе, а также роли предсердного натрийуретического пептида в адаптационных процессах и патогенезе гипертонической болезни, имеющей существенное значение для физиологии. Диссертация полностью соответствует п. 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 «О присуждении ученых степеней», а её автор, Руденко Наталья Сергеевна заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России протокол № 9 от «31» августа 2020 г.

Профессор кафедры морфологии и общей патологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
д-р биол. наук, доцент

Иван Васильевич Мильто

04.09.2020

Сведения об авторе отзыва: Мильто Иван Васильевич – доктор биологических наук (03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 03.01.04 – биохимия), доцент, профессор кафедры морфологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, +7 (3822) 90-11-01, доб. 1824, e-mail: miltobio@mail.ru).



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь

«21» 09 2020
M.V. Терехова