

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Абросимова Дениса Алексеевича «Секреторная активность эндокринных кардиомиоцитов и морфология миокарда у крыс после острой гипоксии и при коррекции мексидолом», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

### **Актуальность темы выполненной работы**

Эндокринные клетки сердца до сих пор являются слабо изученными, хотя в настоящее время они находят в клинической практике широкое распространение в качестве маркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Эти клетки представляют собой сократительные предсердные миоциты, содержащие большое количество секреторных гранул, в которых на сегодняшний день насчитывают около ста соединений преимущественно белковой природы. Среди этих соединений наиболее известны предсердный (ПНП) и мозговой (МНП) натрийуретические пептиды. С точки зрения важности для диагностики МНП является более существенным, чем ПНП в связи с тем, что он точнее отражает нагрузку на миокард, а также дольше циркулирует в крови, чем ПНП. В отличие от желудочков сердца, где МНП содержится в диффузном состоянии, в предсердиях он содержится в гранулах, что позволяет оценивать его количественно.

С другой стороны, до настоящего времени не прекращаются поиски антигипоксантов – веществ, позволяющих в значительной степени уменьшить пагубное действие гипоксии. Среди таких антигипоксантов, использующихся в отечественной клинической практике при ишемической болезни сердца, остром инфаркте миокарда, последствиях черепно-мозговых травм, широко применяется антигипоксанта метаболитического типа – "Мексидол" (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат), обладающий мембран протекторным эффектом и положительно влияющий на миокард в условиях восстановительного периода. Однако исследований воздействия его



на эндокринный аппарат сердца в литературе не встречается, что и делает данную работу актуальной и не вызывающей сомнений.

Автором поставлена цель - исследовать секреторную активность эндокринных кардиомиоцитов правого предсердия, продуцирующих мозговой натрийуретический пептид, и структурные изменения миокарда у крыс после острой гипоксии и при введении мексидола.

Абросимов Д.А. провел количественную оценку продукции МНП конкретным источником - кардиомиоцитами правого предсердия, для чего подсчитывались иммуномеченные секреторные гранулы с пептидом двух типов: А-типа («зрелые»), имеющие четко очерченную мембрану и осмиофильное содержимое - хранящие МНП, и В-типа («растворяющиеся») с «размытой» периферией и менее электронно-плотным содержимым - высвобождающие МНП. Наряду с правым предсердием автор исследует морфологические изменения миокарда левого желудочка, что также является актуальным, поскольку в развитии сердечной патологии основная роль принадлежит левому желудочку, оценка морфологии которого в данном исследовании позволила судить о структурных изменениях миокарда в восстановительном периоде после острой гипоксии. Для наиболее точной интерпретации полученных результатов о продукции МНП в эндокринных кардиомиоцитах правого предсердия автором проведен физиологический контроль с помощью оценки вариабельности сердечного ритма.

### **Научная новизна работы**

Автором работы впервые оценена секреторная активность кардиомиоцитов, продуцирующих мозговой натрийуретический пептид, в раннем и отдаленном восстановительном периоде после острой гипоксии с помощью подсчета иммуномеченных гранул А - и В-типов. Продемонстрировано стимулирующее воздействие антигипоксанта



мексидола на продукцию мозгового натрийуретического пептида эндокринными кардиомиоцитами в отдаленном восстановительном периоде, что подтверждено увеличением по сравнению с показателями интактного контроля количества гранул А-типа на 216%, В-типа - на 258% через 60 суток восстановительного периода. Впервые проведена количественная оценка содержания соединительной ткани миокарда в отдаленном восстановительном периоде после острой гипоксии в группе сравнения и при введении препарата мексидол. В группе сравнения показано увеличение суммарной площади соединительной ткани до 17% относительно интактных показателей, площади, занятой коллагеновыми волокнами более чем в 2 раза и при этом уменьшение площади, занятой кардиомиоцитами, на 14%. Установлено уменьшение площади соединительной ткани миокарда через 60 суток восстановительного периода после применения мексидола на 13% относительно группы сравнения. При этом площадь зрелых коллагеновых волокон в её составе достоверно не отличалась от интактных показателей, а площадь, занятая кардиомиоцитами, увеличилась на 13%.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности результатов настоящей работы не вызывает сомнений поскольку исследования проведены на достаточном количестве экспериментального материала с использованием современных научно-исследовательских методов, соответствующих мировому уровню.

Объектом исследования послужил миокард правого предсердия и левого желудочка 82-х аутбредных крыс-самцов Wistar массой 200–250 г. в норме и в различные сроки после острой гипоксии. Для решения поставленных в работе задач применены гистологические, электронно-микроскопические и иммуноцитохимические методы исследования.



Достоверность полученных автором данных подтверждается морфометрическими и адекватными статистическими методами. Для статистической обработки экспериментальные данные получены не менее, чем со 150-и полей зрения для электронно-микроскопического анализа и не менее 30-и - для светоптической микроскопии в каждой группе экспериментального исследования. Автором применены классические математические методы обработки статистического материала и современные программные пакеты.

Результаты настоящего исследования в полном объеме отражены в научных публикациях и конференциях, среди которых X-я научная сессия молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» (Нижний Новгород, 2011), IV-й Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2011», X-я Юбилейная Всероссийская конференция «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2012), Всероссийская научная студенческая конференция, посвященная году Российской истории и 45-летию Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова (Чебоксары, 2012), X-й Конгресс Международной ассоциации морфологов (Самара, 2012), Всероссийская XII-я научная сессии молодых ученых и студентов с международным участием «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (Нижний Новгород, 2013), I-я Всероссийская XII-я межрегиональная научная сессия молодых ученых и студентов с международным участием «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (Нижний Новгород, 2015).

### **Значимость для науки и практической медицины полученных автором результатов**

Исследование Абросимова Д.А. вносит фундаментальный вклад в науку в рамках исследования секреторного аппарата сердца, поскольку



раскрывает особенности продукции мозгового натрийуретического пептида предсердными кардиомиоцитами в восстановительном периоде после острой гипоксии. Данные о стимулирующем действии антигипоксанта мексидола на продукцию пептида и структурные изменения миокарда в отдаленном восстановительном периоде раскрывают перспективы использования препарата для восстановления функции сердца. Исследование поднимает вопрос о необходимости дальнейшего глубокого изучения взаимодействия натрийуретических пептидов, образующихся в эндокринных кардиомиоцитах, с кардиологическими лекарственными средствами.

Представленные в настоящей диссертации данные могут быть использованы в научных исследованиях при изучении секреторной активности кардиомиоцитов и воздействии антигипоксантов метаболического типа действия на миокард в раннем и отдаленном восстановительном периоде после острой гипоксии. Результаты рекомендованы для использования в учебном процессе медицинских ВУЗов в качестве актуальной информации по теме «Сердечно-сосудистая система».

Результаты исследования о изменении секреторной активности эндокринных кардиомиоцитов и структурных перестройках миокарда после острой гипоксии внедрены в учебный процесс кафедр гистологии с цитологией и эмбриологией, нормальной анатомии Нижегородской государственной медицинской академии в теме «Сердечно-сосудистая система».

Диссертация Абросимова Д.А., общим объемом 117 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, приложения и списка литературы. Работа содержит 27 рисунков, 12 гистограмм, 3 графика и 7 таблиц. Список литературы состоит из 178 источников, из которых 99 отечественных авторов и 79 зарубежных.



В автореферате и опубликованных автором работах отражены основные положения диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых опубликованы основные научные результаты данной диссертации. Выводы основаны на большом фактическом материале и логично вытекают из результатов, полученных лично автором. Автореферат полностью соответствует диссертации, а выводы диссертации – задачам, поставленным автором.

Принципиальных замечаний по диссертации не имею. Однако, как и в любом большом труде, имеется несколько мелких недостатков. Хотелось бы, чтобы автор дал пояснения к следующим замечаниям:

- какой смысл в обзоре литературы выделять п.1.5.1, если нет 1.5.2?
- в работе нет единства терминов «восстановительный» или «постреперфузионный» период,
- почему гранулы В-типа были названы «растворяющимися»?

Все эти замечания не имеют принципиального значения и не влияют на достоверность полученных автором данных.

### **Заключение**

Диссертация Д.А. Абросимова является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача - изучение секреторной активности эндокринных кардиомиоцитов и морфологии миокарда после острой гипоксии и коррекции мексидолом.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для гистологии и кардиологии.



По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Абросимова Дениса Алексеевича «Секреторная активность эндокринных кардиомиоцитов и морфология миокарда у крыс после острой гипоксии и при коррекции мексидолом», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, гистология, цитология.

Ведущий научный сотрудник  
Факультета фундаментальной медицины  
ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»  
доктор медицинских наук (специальность  
14.00.23 – гистология, цитология и эмбриология)  
тел.: 8 (495) 932-88-14  
119192, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1,  
e-mail: buravkov@fbm.msu.ru

Буравков С.В.

Подпись Буравкова С.В. заверяю  
Ученый секретарь Факультета  
Фундаментальной медицины  
ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»  
Канд. мед. наук



Акопян Ж.А.

1 марта 2017 г.