

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Мейта Екатерины Сергеевны
«Участие пуринергической системы в формировании термозащитных
реакций при действии холода на организм» по специальности 03.03.01 –
физиология

Актуальность. Работа посвящена изучению механизмов терморегуляции, в частности изучению роли пуринергической системы в развитии реакций на холодовое воздействие. Актуальность работ в этом направлении не вызывает сомнения, поскольку, с одной стороны, все больше и больше работ, показывающих универсальность АТФ как со-трансммиттера, с другой стороны, огромное внимание уделяется освоению территорий, климатической особенностью которых являются низкие температуры. И фундаментальные работы в этом направлении имеют большое значение, особенно выполненные *in vivo*. Поскольку они как минимум на шаг ближе к практическим применениям.

Диссертационная работа Мейта Екатерины Сергеевны изложена на 156 страницах по традиционной схеме и включает введение, обзор литературы, методический раздел, результаты исследования и их обсуждение, выводы и список литературы. Работа проиллюстрирована 16 таблицами и 15 рисунками. Библиографический список включает 90 отечественных и 405 зарубежных источников. Диссертация написана хорошим литературным языком. Результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях и опубликованы в 4-х статьях в журналах, в том числе одна - в зарубежном.

В обзоре литературных данных Е.С. Мейта довольно подробно рассматривает основные принципы терморегуляции, начиная с особенностей терморегуляции гомойотермных животных, механизмов терморцепции и заканчивая рассмотрением механизмов теплопродукции и теплоотдачи. Очень подробно рассмотрены особенности терморегуляции при холодовых воздействиях и роли симпатической нервной системы. В отдельном разделе даны современные представления роли АТФ и пуринергической нервной системы в организме, а также о роли АТФ как источника энергии для внутриклеточного метаболизма. Подробно расписаны принципы и физиологическая роль пуринергической передачи сигналов.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны условия содержания, сведения об общем количестве исследованных животных. Исчерпывающе подробно описаны все методики. Дано детальное описание

схем проведения экспериментов. Методически работа выполнена на современном уровне, с применением необходимых контролей. В разделе «Статистический анализ данных» представлены использованные методы обработки полученных данных.

Глава «Результаты исследования» содержит подробное изложение и анализ полученных результатов исследования. Первый раздел посвящен изучению влияния АТФ разной концентрации на терморегуляторные параметры в термонеutralных условиях и при охлаждении. Автор демонстрирует, что введение АТФ не оказывало влияния ни на температурные пороги, ни на величину вазоконстрикторной реакции кожных кровеносных сосудов. Не наблюдалось изменений температурных порогов метаболической реакции в ответ на охлаждение, но при этом показано достоверное влияние на величину этой реакции. Причем низкие концентрации вызывали увеличение потребления кислорода в первую фазу метаболического ответа, а высокая – снижение. Влияние АТФ на холодовую мышечную активность было одинаковым для всех концентраций - уменьшался порог инициации мышечного термогенеза и значительно увеличивалась максимальная величина этой реакции. В следующем разделе приведены данные по влиянию норадреналина на терморегуляторные параметры при охлаждении, которые были необходимы для сравнения с воздействием АТФ, а также с одновременным воздействием норадреналина и АТФ, данные по которому приведены в следующей главе. Сопоставление этих результатов показало, что АТФ при совместном введении с норадреналином практически не повлиял на структуру терморегуляторного ответа на охлаждение. Дополнительно для выяснения роли пуринергической системы при остром охлаждении было проведено охлаждение на фоне введения блокатора P2X рецепторов. Причем было две группы животных: одним вводили препарат внутривентриально, а другим – посредством ионофореза. Системное введение блокатора приводило к снижению мышечного термогенеза, местное же введение - к уменьшению температурных порогов всех холодозащитных реакций без изменения величины этих реакций.

В разделе "Обсуждение результатов" автор проводит анализ полученных в работе данных, основываясь в первую очередь на собственных работах лаборатории термофизиологии и на привлеченных данных из современных литературных источников. Цель и задачи исследования четко сформулированы, выводы полностью обоснованы результатами исследования. Материал диссертации получен, обработан и проанализирован

автором лично. Спектр используемых методик исследования и обработки полученных данных соответствует поставленным задачам.

Таким образом, все вышесказанное позволяет считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованными.

Автореферат по представленным в нем результатам и выводам соответствует диссертации. Качество и количество публикаций соответствует требованиям, предъявляемым Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Новизна и значимость полученных результатов и выводов

Исследование, проведенное автором, может и не является первым, в котором показано участие пуринаргической системы в формировании холодозащитных реакций, но оно является одним из первых исследований показывающих участие АТФ и роль P2X пуринаргических рецепторов в терморегуляторном ответе на острое охлаждение целого организма. Автором было убедительно показано, что в отличие от норадреналина эффект АТФ проявляется в усилении реакции холодовой мышечной активности, уменьшая температурный порог ее инициации и значительно усиливая величину этой реакции. Причем предполагается, что изменение мышечного термогенеза и изменение порогов реакции на холодовое воздействие реализуется через активацию P2X рецепторов.

Недостатки и общие замечания

В то же время к работе есть ряд вопросов и замечаний.

1. Мелкие недочеты в обзоре литературы –

- a. Стр. 11: Иногда автор приравнивает температуры ядра тела и температуру крови, все-таки температура крови странное понятие, поскольку есть сильные отличия по температуре, когда кровь течет по периферическим сосудам и по центральным.
- b. Стр. 21: Автор пишет, что непосредственная отдача тепла с внешней поверхности тела в окружающую среду в первую очередь зависит от изменения кровенаполнения и циркуляции крови в периферических тканях. Несомненно, верное замечание, но только для животных, которые слабо покрыты мехом, такие

как человек и лабораторная крыса, для большинства же диких животных огромное значение имеет пилоэрекция.

2. В описании условий содержания животных не указано, при каком фотопериоде содержали животных. Известно, что реакция на холод может различаться у животных, например у джунгарских хомячков, которых содержали при разном фотопериоде. Может ли фотопериод повлиять на исследуемые параметры у лабораторных крыс?
3. Для измерения температуры кожи уха термодатчик прикрепляли к внешней поверхности ушной раковины и теплоизолировали от окружающей среды ватным одеялом. Не могла хорошая теплоизоляция снизить колебания температуры ушной раковины? И почему не использовали в качестве показателя температуру хвоста?
4. Нет обоснования использованных концентраций АТФ. И если шаг между максимальной и средней концентрацией составляет 5, что является стандартом, например для доклинических испытаний, то уменьшение концентрации на следующем шаге в 10000 раз это очень много.
5. Никак не объяснено, почему группа животных, которым делали ионофоретическое введение АТФ в концентрации 50 мг/мл, до начала введения имела столь отличающиеся параметры от остальных групп. Ректальная температура и температура ушной раковины была ниже почти на градус, а потребление кислорода на 20 процентов ниже. Не могло ли именно такое отличие быть причиной некоторых отличий этой группы от остальных при воздействии охлаждения (рис.5,6)? Или же данное отличие обуславливается большой концентрацией, при которой возможно проявление системного действия АТФ. Как известно внутрибрюшинное введение больших концентраций АТФ может приводит к снижению энергообмена и гипотермии.
6. На рисунках 13 и 14 представлены данные реакции на введение АТФ на фоне блокатора пуринергических рецепторов. Было бы более информативным, если бы для сравнения были представлены данные по реакции на введение АТФ в той же дозе, но без предварительного введения блокатора.
7. В главе «Обсуждение результатов исследования» очень большое введение посвящённое обзору литературы – сравнение с полученными результатами появляется только в конце второй страницы главы.

Указанные недостатки не имеют принципиального характера и не снижают научную ценность работы.

Заключение

Диссертационная работа Екатерины Сергеевны Мейта «Участие пуринергической системы в формировании термозащитных реакций при действии холода на организм» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по объему и значимости полученных результатов является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой и посвящена решению актуальной научно-практической задачи - исследованию роли пуринергической системы в формировании ответной реакции организма на холодовое воздействие. По актуальности избранной темы, новизне полученных результатов, обоснованности научных выводов, объему проведенных работ и практической значимости диссертация Е.С. Мейта соответствует пунктам 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений РФ от 21 апреля 2016 года № 335 и 02 августа 2016 года № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - Физиология.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник
лаборатории генетики лабораторных
животных ФИЦ ИЦиГ СО РАН
кандидат биологических наук

Д.В. Петровский

*Ученый секретарь
К.Б.Н. Ермолов
27.08.2022.*



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии Наук»
Почтовый адрес: 630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 10
Тел.: +7 (383) 363-49-80
Факс: +7 (383) 333-12-78
E-mail: icg-adm@bionet.nsc.ru