

О Т З Ы В

на диссертационную работу Адамян Сатеник Грачевны на тему:
“ Роль кальций-регулирующей гормональной системы в механизмах функционирования сердца”, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.00.10 – “Патологическая и нормальная физиология”

Наметившаяся за последние годы тенденция широкого использования в научных исследованиях передовых инновационных технологий в области молекулярной биологии и различных направлений современной биомедицины, способствовала не только углублению и уточнению существующих и даже “доктринных” представлений, касающихся физиологических закономерностей и патогенетических механизмов, но и определило развитие качественно новых перспективных направлений научных исследований.

В указанном плане диссертационную работу С.Г.Адамян, целью которой явилось изучение роли кальций-регулирующих гормонов и, в особенности, паратиреоидного гормона в регуляции функциональной активности сердца, а также механизм его действия на уровне клеточно-молекулярных структур. следует рассматривать в качестве органического продолжения многолетних целенаправленных исследований в области изучения роли кальций-регулирующих гормонов и, в частности, паратиреоидного гормона, в регуляции функциональной активности сердца. на протяжении ряда лет успешно проводимых на кафедре физиологии ЕГМУ им.М.Гераци под руководством профессора Б.Н.Худавердяна и исследователями созданной им научной школы.

Диссертация имеет общепринятую структуру, состоит из введения, обзора литературы, разделов посвященных изложению материала и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на стилистически выдержанном русском языке, снабжена многочисленными таблицами, отражающими данные статистической обработки результатов, иллюстрирована графиками и схемами. Список использованной литературы включает в себя перечень, как основополагающих работ в исследуемой области, так и результаты исследований последних лет.

Одним из наиболее значимых достоинств рассматриваемой работы, является то обстоятельство, что автору, начиная с раздела “Введение”, удалось четко обозначить основной круг, намеченных для изучения вопросов, придерживаться по ходу изложения полученных данных и их интерпретации в строгом соответствии с существующими требованиями.

Ознакомление с методологически построенным и информационно насыщенным обзором литературы, убеждает, что диссертант достаточно хорошо ориентируется в современном состоянии изучаемой проблемы, ссылается как на основополагающие работы, так и на результаты исследований, выполненных за последние годы.

Заслуживает особого внимания, что обзор литературы носит не сугубо повествовательный, а аналитический характер, являясь не только информационной базой для аргументированного обоснования степени актуальности изучаемой проблемы, но и своеобразным ключом для целостной объективной оценки научной новизны и практической значимости полученных автором результатов и их созвучности с характером приоритетных направлений исследований в области изучаемой проблемы.

В разделе материал и методы подробно изложены методы исследования, совокупность которых, как и степень их информативности и валидности, дают основание заключить, что работа выполнена на современном методическом уровне, использованные методы информативны, адекватны и корректны.

Не вдаваясь в подробности методического плана, считаем целесообразным ограничиться изложением лишь некоторых аспектов многообразия использованных автором трудоемких методов исследований.

Экспериментальный раздел. С целью выявления наиболее активного фрагмента и эффективной дозы паратгормона, влияющих на параметры функциональной активности сердца (пейсмекерный ритм, частота и амплитуда сердечных сокращений), анализа механизма действия 1-34 фрагмента паратгормона, как и изучения эффектов β -эстрадиола и тестостерона в их сочетании с паратгормоном в регуляции функциональной активности сердца, исследования были проведены на изолированном сердце лягушки. Автором использована светодиодная техника, обеспечивающая визуализацию регистрируемых сигналов и их аналого-цифровое преобразование с последующей обработкой полученных данных с использованием пакета статистических компьютерных программ.

Клинический раздел. Оценка статуса кальций-регулирующей гормональной системы у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью включила в себя проведение с помощью методов иммуноферментного анализа и спектрофотометрии мониторинга уровня ионизированного Ca^{2+} , неорганического фосфора и основных составляющих Ca^{2+} -регулирующей гормональной системы: паратгормона, кальцитонина, витамина D, а также эстрадиола и тестостерона в группе здоровых лиц и пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью.

Многообразие использованных автором методов исследований, как и большой массив представленных в диссертации, весьма интересных данных, ограничивают возможность детального анализа материала в целом, в связи с чем, считаем целесообразным остановиться на наиболее важных, кардинальных положениях диссертации, особенно с учетом такой важной особенности, что работа носит “*бинарный*” характер—сочетание продиктованных целью работы, тесно взаимосвязанных и взаимодополняющих экспериментальных и клинических исследований, что несомненно повышает степень научной новизны и практической значимости полученных результатов и сформулированных на их основе научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Работа посвящена изучению роли Ca^{2+} -регулирующей гормональной системы в механизмах функционирования сердца в норме и при патологии с учетом современных достижений в области исследования данной приоритетной проблемы и разработки новых концептуально-инновационных стратегий. Подобный подход был заложен в основу одной из первых задач настоящего исследования целью которого явилось выявление наиболее активного 1-34 фрагмента паратгормона и его эффективной дозы действующей на амплитуду и частоту сокращений изолированного сердца.

Следует подчеркнуть, что целесообразность изучения кардиотропных эффектов 1-34 фрагмента паратиреоидного гормона была продиктована тем, что ранее результаты исследований сотрудников кафедры физиологии, проведенных совместно с Каролинским медицинским институтом (*Стокгольм, Швеция*), был выявлен повышенный уровень 1-34 фрагмента паратиреоидного гормон-родственного протеина в сыворотке крови больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью и выдвинута гипотеза о кардиопротекторном свойстве гормон-родственного протеина в качестве модулятора функциональной активности сердца. Автором впервые установлено, что 1-34 фрагмент паратиреоидного гормона обладает положительным кардиотропным действием, которое выражалось в поддержании амплитуды и увеличении частоты сокращений изолированного сердца. Одновременно была выявлена наиболее эффективная, близкая к физиологической, концентрация 1-34 фрагмента паратгормона, оказывающая на сердце положительное хронотропное и инотропно-стабилизирующее действие. Анализ кардиотропных эффектов 1-34 фрагмента паратгормона на фоне действия блокаторов Ca^{2+} и K^+ каналов, ингибиторов Na^+/K^+ -АТФ-азы и фосфодиэстеразы выявил участие сАМР в реализации инотропного эффекта 1-34 фрагмента и активации Ca^{2+} -зависимого каскада в

механизмах формирования положительного хронотропного эффекта. По мнению автора, согласно полученным данным не исключается, что в механизмах регулирующего действия 1-34фрагмента паратгормона на пейсмекерные потенциалы могут быть вовлечены также ионы Na^+ и K^+ . При рассмотрении механизмов действия 1-34фрагмента паратгормона на сердечную деятельность и особенно роли Ca^{2+} в развитии инотропного и хронотропного эффектов, следует принять во внимание, что речь по сути идет о реализации конечных эффектов двумя механизмами: миотропном, обусловленным действием 1-34 фрагмента паратгормона на функцию кардиомиоцитов и нейротропном, реализуемым за счет его воздействия на пейсмекерные клетки, характеризующиеся своими метаболическими особенностями, которые особенно касаются роли Ca^{2+} -зависимых и кальцирегулируемых процессов.

В этой связи следует отметить, что одними из первых Худавердян Д.Н. и Тер-Маркосян А.С. выявили феномен "быстрого" и "медленного" действия паратиреоидного гормона на кальциевую проводимость нейрона связанную с последовательным вовлечением в данный процесс вторичных мессенджеров: Ca^{2+} , cAMP, 1,2-DAG. На основании полученных результатов ими была выдвинута гипотеза "нервная ткань - мишень для действия паратиреоидного гормона" и сформулирована концепция модуляторной роли паратиреоидного гормона в функциональной активности нейрона.

Следующей задачей исследования явилось изучение роли половых гормонов в механизмах участия паратгормона в регуляции сердечной деятельности. Обнаружено активирующее влияние β -эстрадиола на сократительную и ритмогенную функции изолированного сердца. Одновременно установлено, что тестостерон, обладая аналогичным активирующим эффектом, быстро способствует развитию кардиоплегии. Наконец выявлен феномен кардиопротекторного действия 1-34 фрагмента паратгормона, выражающийся в модуляции эффектов половых гормонов на изолированное сердце..

Несомненно, значительный интерес представляют результаты клинико-биохимических исследований, целью которых явилось изучение состояния Ca^{2+} -регулирующей гормональной системы у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Целесообразность подобной постановки задачи вытекала как из результатов обобщения и интерпретации данных экспериментальных исследований, так и аргументирована результатами детального анализа большой информационной базы литературных данных, касающихся изучения особенностей Ca^{2+} -регулирующей гормональной системы и, в частности, роли паратгормона и его активного 1-34 фрагмента в механизмах регуляции сердечной деятельности в норме и при патологии.

Клинические исследования проведены в НИИ кардиологии РА в соответствии с критериями доказательной медицины и с соблюдением этических норм и, в первую очередь, наличия письменного информированного согласия пациентов.

Принимая во внимание, что более детальный анализ данных клинического раздела работы будет проведен уважаемым оппонентом кардиологом, считаем более рациональным ограничиться лишь анализом результатов проведенного исследования.

Так, в крови пациентов женского пола страдающих хронической сердечной недостаточностью II-III степени выявлено повышенное содержание паратиреоидного гормона и неорганического фосфора, на фоне пониженного уровня ионизированного Ca^{2+} , кальцитонина и эстрадиола, при этом существенно, что в крови пациентов обоего пола обнаружен дефицит витамина D.

Интегральная оценка последствий совокупности выявленных сдвигов в уровне исследованных показателей крови является довольно сложной задачей, поскольку однозначный ответ может быть получен лишь при дальнейшем изучении инфраструктуры и характера взаимосвязи указанных показателей и выявления объединяющих их звеньев и мессенджеров. В тоже время можно в целом согласиться с обобщающим выводом диссертации о том, что выраженные сдвиги в системе паратиреоидный гормон- Ca^{2+} при хронической сердечной недостаточности, в совокупности с результатами экспериментов,

проведенных на изолированном сердце, дают основание придти к заключению о положительном компенсаторно-модулирующем действии паратиреоидного гормона на сократительную функцию миокарда и учитывать результаты настоящего исследования при выборе рациональной стратегии профилактики и терапии хронической сердечной недостаточности.

В целом, положительно оценивая диссертационное исследование С.Г.Адамяни не имея каких-либо принципиальных замечаний или возражений, считаем необходимым высказать некоторые суждения, касающиеся перспектив и стратегии дальнейших исследований по разрабатываемой автором проблеме.

❖ Современный уровень биотехнологии, одним из направлений которой является создание лекарственных средств новой генерации на основе эндогенных физиологически активных соединений, их синтетических производных и аналогов, является веским аргументом для проведения доклинических испытаний физиологически активного 1-34-фрагмента паратиреоидного гормона, включая изучение его влияния изолированное сердце теплокровных и на воспроизведенной модели сердечной недостаточности у экспериментальных животных.

❖ Основываясь на данных, свидетельствующих о наличии у паратиреоидного гормона и, особенно, его 1-34-фрагмента нейротропного действия, полагаем, что достаточно перспективным в этом направлении является изучение влияния паратиреоидного гормона, и его физиологически активного 1-34-фрагмента на эксайтотоксическую глутаматную систему головного мозга в функционировании которой существенная роль принадлежит Ca^{2+} .

В заключение следует отметить, что диссертационная работа Адамян Сатеник Грачевны на тему: “Роль кальций-регулирующей гормональной системы в механизмах функционирования сердца”, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.10 – патологическая и нормальная физиология по актуальности проблемы, современному методическому уровню выполнения, степени объективности и достоверности полученных данных, высокой степени их научной новизны и практической значимости, может быть квалифицирована как исследование фундаментального характера, вносящее существенный вклад в современные представления о роли кальций-регулирующей гормональной системы в механизмах функционирования сердца.

Опубликованные научные работы и автореферат полностью отражают основные положения диссертации. Выводы и практические рекомендации непосредственно вытекают из содержания работы, которая, несомненно, соответствует повышенным требованиям Высшей Аттестационной Комиссии РА, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Сама автор, Адамян Сатеник Грачевна, молодой пылкий перспективный молодой исследователь вполне заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.10 – патологическая и нормальная физиология.

Официальный оппонент
Зав кафедрой реабилитологии,
физиотерапии и спортивной медицины
ЕГМУ им.М.Гераци,
доктор медицинских наук

проф.Э.С.СЕКОЯН

Подпись проф.Э.С.Секояна заверяю.
Ученый секретарь ЕГМУ им.М.Гераци,
доктор медицинских наук

проф.Т.Г.АВАКЯН

12.10.2021г.

