

УТВЕРЖДАЮ:

Директор

Академик РАН В.А. Черешнев



«13» июня 2017 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации

**о научно-практической ценности диссертации Наталии Викторовны Артеевой**

**на тему**

**«Электрокардиографическое отображение гетерогенности реполяризации**

**в желудочках сердца (экспериментальное и модельное исследование)»,**

**представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук**

**по специальности: 03.03.01 - физиология (биологические науки)**

Актуальность темы диссертационной работы. Диссертационная работа Наталии Викторовны Артеевой посвящена решению одной из актуальных проблем кардиологии - изучению фундаментальных механизмов формирования кардиоэлектрического поля на поверхности туловища в период реполяризации желудочков сердца. Процесс реполяризации сердца более чувствителен к различным изменениям в организме человека по сравнению с процессом деполяризации и Т-волна ЭКГ несет в себе важную диагностическую информацию. Кроме того, изменения в процессе реполяризации - в частности, увеличение дисперсии длительности реполяризации - является «пусковым механизмом» возникновения опасных, угрожающих жизни нарушений в проведении возбуждения в миокарде.

Несмотря на большой объем научных данных, накопленных на сегодняшний день, - как экспериментальных, так и данных моделирования, использование электрокардиографических маркеров Т-волны основано, в основном, на эмпирическом подходе. Изучение механизмов генеза Т-волны выведет диагностику нарушений реполяризации клеток миокарда на качественно новый уровень. Результаты исследований внесли существенный вклад в решение этой проблемы.

Новизна исследования, суть и ценность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Среди большинства биологических научно-исследовательских работ, исследование Наталии Викторовны выделяется редким и удачным применением двух методических подходов в рамках одного проекта. Импонирует такое сочетание экспериментального и метода математического моделирования изучаемого процесса с верификацией в здоровом и патологически измененном миокарде разных видов животных. Более того, в численных экспериментах удалось теоретически выделить и обосновать факторы влияния на формирование электрического поля сердца, лежащие в основе гетерогенности реполяризации - ее абсолютная величина (т.е. дисперсия реполяризации), пространственное направление и временной диапазон.

Очень интересен подход автора к моделированию морфологической структуры стенки сердца в виде дискретных ячеек, каждая из которых представляет совокупность однотипных желудочковых клеток. Он ассоциируется с нашим подходом и одной из современных парадигм строения сердца в виде морфофункциональных листков.

Особую ценность и уникальность исследованию придает то, что параметры реполяризации желудочков и кардиоэлектрического поля, используемые при моделировании, измеряли на одном и том же экспериментальном объекте в одних и тех же физиологических условиях.

Полученные Наталией Викторовной результаты выявили непосредственную связь между морфологией Т-волны и электрическим полем на поверхности туловища и особенностями процесса реполяризации в желудочках сердца разных животных. Это позволило дать научную интерпретацию точности и специфичности существующих электрокардиографических маркеров дисперсии реполяризации, таких как длительность интервала  $T_{p-e}$ , амплитуда и площадь Т-волны.

Н.В.Артеевой впервые предложен комплексный подход к оценке процесса реполяризации в желудочках сердца. Предложено рассматривать не только величину общей дисперсии реполяризации, но также пространственное направление и временной диапазон реполяризации, что позволяет оценить характер и степень электрического ремоделирования сердца.

Впервые показано, что суммарный вектор реполяризации (Т-вектор) содержит практически всю информацию о пространственной и временной гетерогенности реполяризации в желудочках сердца: величина Т-вектора отображает дисперсию реполяризации в желудочках сердца, соотношение между компонентами Т-вектора - соотношение между соответствующими градиентами реполяризации, направление вектора - общую последовательность реполяризации.

Формирование кардиоэлектрического поля было изучено не только в нормальных условиях, но также и при разнообразных отклонениях от нормы - гипотермии, гипоксии, сочетании гипотермии и гипоксии, сахарном диабете, что повышает значимость и достоверность полученных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Полученные автором данные являются важным научно-практическим вкладом в кардиологию, в теорию генеза электрического поля сердца, они значительно расширяют границы функциональной оценки состояния сердца. На основе выявленных фундаментальных закономерностей создана система практических рекомендаций для более полного и точного анализа гетерогенности реполяризации в желудочках сердца.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные данные необходимо использовать для правильной трактовки электрокардиографических маркеров реполяризации; они могут быть внедрены в учебный процесс ВУЗов при изучении вопросов формирования кардиоэлектрического поля и электрокардиографической диагностики. Материал исследований заслуживает внимания со стороны специалистов по физиологии сердца и кардиологии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений. Экспериментальные данные получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях. Используются современные методики сбора и обработки исходной информации, а также современные методы компьютерного моделирования. Математическая модель построена на экспериментальных данных, результаты моделирования согласуются с собственными экспериментальными данными и данными мировой литературы. Установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, в тех случаях, когда такое сравнение является обоснованным.

Задачи исследования корректны и адекватны поставленной цели. Можно с уверенностью заключить, что сформулированные автором на основе полученных результатов и выдвинутые на защиту научные положения и выводы являются достоверными и обоснованными. Это заключение подтверждается адекватностью использованных в работе методов, убедительным и аргументированным изложением данных, а также представленным иллюстративным материалом.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению. Диссертация представлена в стандартном изложении, состоит из введения, шести глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение полученных результатов и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, определения терминов и списка сокращений, списка использованной литературы, состоящего из 49 русскоязычных и 254 англоязычных источников. Работа изложена на 209 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 65 рисунками и 2 таблицами.

Во введении автор раскрывает актуальность выбранной темы. В 1-й главе (обзор литературы) представлен обзор публикаций, содержатся систематизированные современные сведения об электрических явлениях в миокарде желудочков, гетерогенности реполяризации и ее изменении при нарушениях электрофизиологических свойств миокарда, физической природе элементарных и суммарного кардиогенераторов, а также о методах измерения и моделирования кардиоэлектрического поля. Обзор свидетельствует о хорошей ориентации автора в современной литературе по изучаемой проблеме.

В главе «Материал и методы исследования» подробно описаны методы получения экспериментальных данных и методы математического моделирования.

Результаты исследований (главы 3-5) представлены полно и рационально. Приведенные в тексте многочисленные рисунки усиливают наглядность и информативность работы.

В главе «Обсуждение результатов» приведен анализ адекватности используемой модели задачам исследования, а также анализ ограничений модели. Проведено обсуждение полученной в ходе исследования новой информации о формировании гетерогенности реполяризации в желудочках сердца и ее отображении на поверхность туловища. Полученные результаты сопоставлены с данными мировой литературы.

Диссертация Артеевой Н.В. написана хорошим литературным языком, она представляет собой законченное научное исследование, выполненное на актуальную тему, на высоком научном уровне и содержащее решение важной для электрокардиологии проблемы формирования кардиоэлектрического поля в ST-T период. Выводы исследования сделаны на основе большого количества экспериментального материала и современных методов компьютерного моделирования. Внедрение полученных результатов в клиническую практику вносит существенный вклад в улучшение качества диагностики нарушений реполяризации желудочков сердца.

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации.**  
Автореферат соответствует содержанию диссертации.

**Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.** Результаты диссертации опубликованы в авторитетных научных изданиях (из них 13 - в журналах из списка, рекомендованного ВАК Минобрнауки РФ), докладывались на всероссийских и международных конференциях. Содержание диссертационной работы достаточно полно отражено в автореферате и публикациях автора.

#### **Замечания**

1. Некоторое недоумение вызывает название диссертации, которое не совсем удачно отражает суть работы. Непонятно, о миокарде каких представителей животного мира идет речь? Однако, перечисление всех подопытных животных (кролик, кошка и собака) сделало бы название громоздким.
2. Выводы исследования основаны на результатах моделирования, полученных на изотропной модели желудочков сердца. В то время как миокардиальной ткани присуща высокая степень электрической и механической анизотропии и механо-электрическая обратная связь. Однако, разработка модели сердца с учетом спирального хода мышечных волокон в стенке камер, представляет собой задачу, на решение которой работают ведущие мировые коллективы математиков, биомехаников, морфологов и кардиологов.
3. При моделировании кардиоэлектрического поля на поверхности туловища в модели не учитывалась внутренняя электрическая неоднородность и ограниченность торса.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней. Отмеченные выше недостатки не влияют на высокую положительную оценку диссертационной работы Артеевой Н.В.

Тема и содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.03.01 - физиология (биологические науки), поскольку посвящена изучению закономерностей функционирования сердца (п. 3), а также разработке новых методов исследований функций сердца (п. 10).

Диссертация и автореферат написаны ясным языком с использованием общепринятой в области электрокардиологии терминологии. Работа хорошо структурирована по содержанию и отличается логичностью изложения материала. Все основные положения и выводы достаточно полно аргументированы.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям ВАК. Основные результаты работы получены лично соискателем.

Таким образом, диссертация «Электрокардиографическое отображение гетерогенности реполяризации в желудочках сердца (экспериментальное и модельное исследование)» соответствует всем требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с дополнительными изменениями данного Положения, которые были внесены Приказами Министерства образования и науки Российской Федерации № 593 от 14 декабря 2016 года и № 1485 от 29 ноября 2016 года., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Артеева Наталия Викторовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности: 03.03.01 - физиология (биологические науки)

Отзыв составлен доктором биологических наук, старшим научным сотрудником Ю.Л. Проценко.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании ученого совета института 13.06.2017 протокол № 6 .

Доктор биологических наук,  
главный научный сотрудник ИИФ УрО РАН

Проценко Юрий Леонидович

Подпись



  
(подпись)

Сведения о составителе отзыва:

Фамилия, имя, отчество: Проценко Юрий Леонидович

Ученая степень: доктор биологических наук

Ученое звание: старший научный сотрудник

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория биологической подвижности

Должность: главный научный сотрудник

Почтовый адрес: 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

Телефон: +7(343)374-00-70

e-mail: [y.protsenko@iip.uran.ru](mailto:y.protsenko@iip.uran.ru)

## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Артеевой Наталии Викторовны на соискание ученой степени доктора биологических наук на тему «Электрокардиографическое отображение гетерогенности реполяризации в желудочках сердца (экспериментальное и модельное исследование)», по специальности 03.03.01 - физиология

**Название организации** - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН)

**Почтовый адрес** - 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

**Телефон/Факс** - 8(343)374-00-70

**e-mail:** [secretar@iip.uran.ru](mailto:secretar@iip.uran.ru)

**Сайт** - <http://www.iip.uran.ru>

**Специальности, области науки** - 03.03.01 - физиология, 03.01.02 - биофизика

**Опубликованные научные работы (за 2012-2017 г.г., в количестве не более 15 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК):**

1. Markhasin V.S., Balakin A., Katsnelson L.B., Konovalov P., Lookin O., Protsenko Yu., Solovyova O. Slow force response and auto-regulation of contractility in heterogeneous myocardium //Prog. Biophys. Mol. Biol. -2012. -№110. - P. 305-318.
2. Лисин Р.В., Кузнецов ДА., Проценко Ю.Л. Феномен грузозависимого расслабления в интактном и гипертрофированном миокарде крыс // Вестн. урал. мед. акад. Науки. - 2012.-№3(40).-С. 81-82.
3. Katsnelson L.B., Solovyova O., Balakin A., Lookin O., Kursanov A., Protsenko Y., Sulman T., Markhasin V.S. Effect of mechanical factors on the rhythm disturbances in cardiomyocytes overloaded with calcium: modeling and experimental validation // J. Muscle Research and Cell Motility. - 2014. - V. 35(1). - P. 93.
4. Смолюк А.Т., Смолюк Л.Т., Проценко Ю.Л. МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ НЕОДНОРОДНОЙ ВЯЗКОУПРУГОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТКАНИ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ // Российский журнал биомеханики. - 2014. - С. 123.
5. Смолюк Л.Т., Кузнецов ДА., Лисин Р.В., Мухлынина Е.А., Маркель А.Л., Проценко Ю.Л.МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ВЯЗКОУПРУГИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИОКАРДА КРЫС НИСАГ В ХОДЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2015. - Т. 101. - № 5. - С. 559-571.
6. Lookin O., Balakin A., Kuznetsov D., Protsenko Y. THE LENGTH-DEPENDENT ACTIVATION OF CONTRACTION IS EQUALLY IMPAIRED IN IMPUBERAL MALE AND FEMALE RATS IN MONOCROTALINE-INDUCED RIGHT VENTRICULAR FAILURE // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. - 2015. - V. 42. - P. 1198-1206.



7. Лукин О.Н., Проценко Ю.Л. КИНЕТИКА ЦИТОЗОЛЬНОГО КАЛЬЦИЯ В МИОКАРДЕ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА МОРСКОЙ СВИНКИ И КРЫСЫ // Биофизика. - 2016. - Т. 61. - № 1. - С. 143-157.
8. Курсанов А.Г., Литн Р.В., Хамзин С.Ю., Балакин А.А., Проценко Ю.Л., Соловьева О.Э. ВЛИЯНИЕ ПОСТНАГРУЗКИ И ЗАДЕРЖКИ СТИМУЛЯЦИИ НА МЕДЛЕННЫЙ ИНОТРОПНЫЙ ОТВЕТ В НЕОДНОРОДНОМ МИОКАРДЕ // Биофизика. - 2016. - Т. 61. - № 5. - С. 954-961.
9. Проценко Ю.Л., Балакин А.А., Кузнецов Д.А., Курсанов А.Г., Лисин Р.В., Мухлынина Е.А., Лукин О.Н. СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА САМЦОВ И САМОК КРЫС ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИИ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т. 162. - № 9. - С. 281-283.
10. Solovyova O., Katsnelson L.B., Kohl P., Panfilov A.V., Tsaturyan A.K., Tsyvian P.B. MECHANO-ELECTRIC HETEROGENEITY OF THE MYOCARDIUM AS A PARADIGM OF ITS FUNCTION // Progress in Biophysics & Molecular Biology. - 2016. - V. 120. - № 1-3. - P. 249-254.
11. Кошелев А.А., Бажутина А.Е., Правдин С.Ф., Ушенин К.С., Кацнельсон Л.Б., Соловьева О.Э. МОДИФИЦИРОВАННАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АНАТОМИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА // Биофизика. - 2016. - Т. 61. - № 5. - С. 986-995.
12. Незлобинский Т.В., Правдин С.Ф., Кацнельсон Л.Б., Соловьева О.Э. ВЛИЯНИЕ АРХИТЕКТониКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПО МЫШЕЧНЫМ ВОЛОКНАМ // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. - 2016. - Т. 104. - № 1-2. - С. 116-121.
13. Коновалов П.В., Правдин С.Ф., Соловьева О.Э., Панфилов А.В. ДИНАМИКА ТРЕХМЕРНЫХ ВИХРЕЙ В НЕОДНОРОДНОЙ МОДЕЛИ СЕРДЦА // Письма в Журнал экспериментальной и теоретической физики. - 2016. - Т. 104. - № 1-2. - С. 122-127.
14. Чумарная Т.В., Алуева Ю.С., Кочмашева В.В., Михайлов С.П., Ревшвили А.Ш., Цывьян П.Б., Соловьева О.Э. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕОМЕТРИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ НАРУШЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - Т. 162. - № 7. - С. 37-41.
15. Protsenko YL, Balakin AA, Kuznetsov DA, Kursanov AG, Lisin RV, Mukhlynina EA, Lookin ON. Contractility of Right Ventricular Myocardium in Male and Female Rats during Physiological and Pathological Hypertrophy // Bull Exp Biol Med. - 2017. - V. 162(3) . - P. 303-305.

Директор ИИФ УрО РАН,  
Академик РАН, д.м.н., профессор



  
В.А. Черешнев



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО  
НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ**  
Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ**  
Уральского отделения Российской академии наук  
(ИИФ УрО РАН)  
Первомайская ул., 106,  
г. Екатеринбург, 620049  
Тел./факс (343) 374-00-70  
e-mail:secretar@iip.uran.ru

В диссертационный совет Д 04.017.02  
ФГБУН Институт физиологии  
Коми НЦ УрО РАН

76.06.2017 № 16381/02-107

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### СОГЛАСИЕ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (ИИФ УрО РАН) не возражает выступить в качестве ведущей организации по диссертации **Артеевой Наталии Викторовны: «Электрокардиографическое отображение гетерогенности реполяризации в желудочках сердца (экспериментальное и модельное исследование)»**, представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Подготовка отзыва будет осуществляться главным научным сотрудником лаборатории биологической подвижности Института старшим научным сотрудником Проценко Юрием Леонидовичем. Отзыв будет обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Института.

По теме рассматриваемой диссертации коллектив организации имеет более 15 публикаций за последние пять лет в журналах из списка ВАК.

Директор ИИФ УрО РАН  
академик РАН



В.А. Черешнев