



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение

**РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ  
КОМПЛЕКС**

ОГРН 1037739144640 ИНН 7731243467  
121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15 а

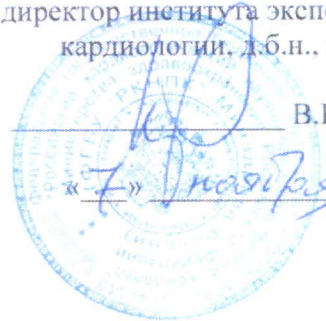
Тел. 140-93-36, факс 495-414-66-99  
www.cardioweb.ru cclibr@comcor.ru

Исх. № 01/429 от 10.11.14.

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель Генерального директора  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ по научной работе,  
директор института экспериментальной  
кардиологии, д.б.н., профессор



В.П. Ширинский

« 7 » ноября 2014 г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации  
Л.В. Никитиной «Вклад неоднородности белков саркомера в сократительную  
функцию миокарда и ее регуляцию», представленной на соискание ученой степени  
доктора биологических наук по специальности 03.03.01- физиология

**Актуальность темы выполненной работы**

Диссертационная работа Л.В. Никитиной посвящена изучению функциональной неоднородности миокарда. Эта проблема весьма актуальна, поскольку неоднородность миокарда может определять как его сократительную функцию в норме, так и дисфункцию при патологии. Важно, что механизм реализации этого явления имеет динамический характер. Это значит, что его расшифровка требует использования комплексного подхода и разных экспериментальных методов, а ставший стандартом метод генетического нокаута в экспериментальных животных может быть малоинформативным. В данной работе были использованы современные методы работы с одиночными белками и их ансамблями: результаты исследования вносят существенный вклад в понимание структурных основ функциональной неоднородности миокарда и ключевых молекулярных мишеней.

Действительно, сердце – это структурно и функционально неоднородный орган. На органном уровне это проявляется в различиях структуры и сократимости разных отделов сердца. Такая механическая неоднородность наблюдается в норме, но существенно увеличивается при патологиях, таких как гипертрофия мышечной стенки, кардиомиопатии и сердечная недостаточность. Несмотря на то, что наличие неоднородности в миокарде – это хорошо известный факт, ее значение для работы сердца остается не вполне выясненным.

Логично, что различный экспрессионный профиль и изоформный состав мышечных белков составляет молекулярную основу функциональной неоднородности. Особое место занимают моторные белки миозины, которые генерируют сокращение. Так, экспрессия

основных изоформ сердечного миозина V1 и V3 варьирует в кардиомиоцитах различных слоев миокарда от эндо- до эпикарда. Кроме того, вариации наблюдаются среди белков, регулирующих взаимодействие миозина с актином, без которого невозможно развитие силы. К таким белкам прежде всего относятся изоформы тропомиозина и белка С. Они регулируют сократимость миокарда, влияя на кооперативность взаимодействия миозина с актином.

Экспрессия изоформ сердечного миозина V1 и V3 видоспецифична, зависит от возраста и гормонального статуса организма. В процессе развития происходит изменение экспрессии с изоформы миозина V1 на изоформу V3. Аналогичные изменения происходят и при патологиях сердца. Так, при нарушениях функций щитовидной железы, сахарном диабете и патологиях, связанных с повышенным давлением и объемом сердца, происходит переключение экспрессии изоформ от V1 к V3. Различное соотношение изоформ V1/V3 в кардиомиоцитах проявляется прежде всего в различных скоростных характеристиках развития силы. Таким образом, вариации в экспрессии V1 и V3 могут участвовать в адаптации миокарда к изменяющимся условиям его функционирования. Чтобы понять функциональный смысл этих адаптивных изменений, необходимо выяснить механические характеристики этих изоформ моторных белков.

Механическая функция кардиомиоцитов зависит от кооперативности, возникающей в результате формирования комплексов актина и миозина (поперечных мостиков, Xb). Эта кооперативность проявляется двояко. Во-первых, повышается сродство тропонина С (ТnС) к кальцию (кооперативность Xb-CaTnС); тем самым формируется положительная обратная связь между механической деформацией и кальциевой активацией сокращения. Во-вторых, комплексы кальций-тропомина С еще больше увеличивают сродство тропонина С к кальцию (кооперативность CaTnС-CaTnС) и формируют положительную обратную связь внутри кальциевой активации сокращения. Вместе эти два вида кооперативности облегчают и ускоряют формирование еще большего числа актин-миозиновых комплексов и развитие дополнительного натяжения. Помимо изоформ миозина, существенный вклад в кооперативность вносят изоформы тропомиозина и миозин-связывающего белка С сердца. Мутации в генах, кодирующих  $\alpha$ -изоформу тропомиозина и сердечную изоформу миозин-связывающего белка С приводят к семейной гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиям. Это еще более повышает актуальность исследования роли этих белков в обеспечении кооперативности.

### **Связь с планом научных работ**

Диссертационная работа Л.В. Никитиной выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН (протокол заседания Ученого совета № 9 от 14 ноября 2008 г.) и составляет экспериментальное исследование, направленное на понимание роли неоднородности саркомерных белков в сократительной активности миокарда и ее регуляции.

