

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кравцовой Виолетты Васильевны на тему: «Функциональная гетерогенность Na,K-АТФазы в скелетной мышце», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология

Na,K-АТФаза, являясь интегральным белком сарколеммы, играет важную роль в поддержании мышечного электрогенеза и сократительной функции. Известно несколько изоформ Na,K-АТФазы, выполняющих различные функции в клетке. Благодаря ряду структурных доменов Na,K-АТФаза участвует в качестве скаффолда в формировании функциональных мультимолекулярных комплексов, за счёт чего достигается регуляция самых разнообразных свойств клетки и реализуется сигнальная функция этого белка. Понимание особенностей функциональной специализации разных изоформ Na,K-АТФазы на молекулярном уровне важно не только с точки зрения фундаментальной науки, но необходимо для поиска и создания эффективных лекарственных препаратов, а также путей профилактики и коррекции различных патологических состояний. В связи с этим, актуальность данной диссертационной работы, целью которой являлось исследование функционального разнообразия Na,K-АТФазы в скелетной мышце, основанного на особенностях локализации, регуляции и функциональных взаимодействий с молекулярным окружением  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -изоформ ее  $\alpha$ -субъединицы, не вызывает сомнений.

Среди приоритетных результатов работы необходимо отметить следующие: (1) Впервые выявлена специфика локализации  $\alpha 2$ -изоформы Na,K-АТФазы в области концевой пластинки, где эта изоформа функционально взаимодействует с никотиновыми холинорецепторами и мембранным холестерином, что лежит в основе физиологического механизма поддержания потенциала покоя постсинаптической мембраны; (2) Раскрыты механизмы функционального взаимодействия  $\alpha 2$ -изоформы Na,K-АТФазы с никотиновыми холинорецепторами и холестерином, в частности, показано, что модулирующим сигналом для  $\alpha 2$ -изоформы Na,K-АТФазы является конформационный переход никотиновых холинорецепторов в состояние десенситизации; (3) При исследовании начального периода двигательной разгрузки скелетной мышцы впервые выявлен ряд структурно-функциональных перестроек, в частности, кратковременное (6 ч) снижение двигательной активности камбаловидной мышцы крысы сопровождалось нарушением липидной структуры сарколеммы, которое обусловлено потерей части мембранного холестерина. При этом функциональные нарушения  $\alpha 2$ -изоформы Na,K-АТФазы и дестабилизация мембранного холестерина сопровождалась снижением общей площади концевых пластинок, а также компенсаторным увеличением плотности распределения никотиновых холинорецепторов; (4) Получено подтверждение возможности участия  $\alpha 2$ -изоформы Na,K-АТФазы в регуляции сократительной функции скелетной мышцы эндогенными кардиотоническими стероидами; (5) Показано, что функциональные нарушения  $\alpha 2$ -изоформы Na,K-АТФазы предшествуют развитию мышечной атрофии, вызванной двигательной дисфункцией. На основании полученных данных сформулирована гипотеза о существовании функционального молекулярного комплекса nXP/ $\alpha 2$ Na,K-АТФаза, в котором принципиальным для осуществления взаимодействия этих белков является конформационный переход nXP (никотиновых холинорецепторов) в состояние десенситизации.

Результаты исследования расширяют фундаментальные представления о молекулярных механизмах биологической подвижности и функциональной активности Na,K-АТФазы, а также имеют важное прикладное значение. В частности, выявленное влияние сверхнизких концентраций кардиотонических стероидов на сократительную функцию скелетной мускулатуры следует учитывать при использовании этих препаратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Достоверность результатов исследования, полученных на большом экспериментальном материале, не вызывает сомнений. По теме диссертации опубликовано 25 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из которых 20 входят в международные базы научного цитирования Web of Science Core Collection и Scopus.



Таким образом, знакомство с авторефератом диссертации свидетельствует о том, что диссертационная работа В.В. Кравцовой «Функциональная гетерогенность Na,K-АТФазы в скелетной мышце» представляет собой оригинальный научный труд, выполненный на высоком методическом уровне и отличающийся новизной и научно-практической значимостью результатов исследования. Диссертационная работа В.В. Кравцовой соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Кравцова Виолетта Васильевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Главный научный сотрудник со степенью доктора наук  
с возложением обязанностей заведующего лабораторией  
Структуры и функций мышечных белков  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института теоретической и экспериментальной биофизики  
Российской академии наук,  
доктор биологических наук

Иван Милентьевич Вихлянцеv  
17.05.2018



Подпись: Вихлянцеv И.М.  
Достоверно - ВЕД. ДОКУМ.  
Е. П. ГРУЗДЕВА

Контактные данные организации: 142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская, 3, ИТЭБ РАН, Тел. 8(4967) 739-334, Сотовый: +7 925 2874090 (Вихлянцеv И.М.), E-mail: [ivanvikhlyantsev@gmail.com](mailto:ivanvikhlyantsev@gmail.com)