

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко

«2» 11 2021 г.
рег. № 4/16/1911

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Барановой Елизаветы Владимировны «Механизмы сочетанного влияния острой нарастающей гипоксии и провоспалительных цитокинов на кардиореспираторную систему», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с экспериментальной и клинической физиологией.

В настоящее время актуальной проблемой физиологии и медицины является выяснение механизмов влияния гиперцитокинемии, на развитие дыхательной недостаточности и устойчивость организма к быстро нарастающей гипоксии. Установлено, что иммунная реакция, выражаясь в повышении системного уровня провоспалительных цитокинов, представляет

собой неспецифический универсальный ответ организма на действие повреждающих факторов, к которым относятся не только вирусные и бактериальные инфекции, но и нарушения в работе ЦНС, инсульты, травмы, разнообразные экстремальные и стрессорные воздействия. Именно цитокины, осуществляя связь между иммунной системой и другими физиологическими системами (эндокринной, нервной, кроветворной) способствуют формированию комплексной защитной реакции организма. Известно, что повышение синтеза основных провоспалительных цитокинов таких как интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) играет значительную роль в патогенезе и тяжести заболеваний. При этом ключевым регулятором иммунного процесса является ИЛ-1 β , который экспрессируется в первую очередь и в наибольших количествах при развитии иммунного ответа, обеспечивая различные взаимодействия в самой иммунной системе и ее связь с другими системами организма.

Как известно, при развитии системной воспалительной реакции к наиболее тяжелой органной дисфункции относится острая дыхательная недостаточность, степень которой усугубляется сопутствующей нарастающей гипоксией. При этом нарушение механизмов регуляции дыхания и кровообращения, оксигенации тканей и органов, возникновение эпизодов апноэ являются частой причиной критических состояний, требующих проведения интенсивной терапии. Многократно увеличивается вероятность развития терминальных (критических) состояний, остановки дыхания (апноэ) и летальных исходов.

Поэтому изучение острых гипоксических состояний, развивающихся внезапно в течение коротких промежутков времени на фоне системной воспалительной реакции является актуальной проблемой экспериментальной и клинической физиологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Барановой Елизаветы Владимировны выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением информативных физиологических методик и оборудования, соответствующих решению поставленных задач. Сформулированные в диссертации выводы обоснованы теоретически и логически вытекают из основных результатов диссертационного исследования. Представленный в работе иллюстративный материал обеспечивает объективное восприятие цифрового материала. Достаточный объем полученных экспериментальных данных, адекватный выбор изучаемого объекта, логичное иллюстративное представление материала, корректные методы статистической обработки с использованием современных методов анализа позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту и выводы вполне обоснованные.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В работе впервые проведено изучение сопряженных реакций дыхательной и сердечно-сосудистой системы на действие острой нарастающей гипоксии в условиях повышенного системного уровня провоспалительных цитокинов. Были получены экспериментальные данные, указывающие на участие иммунной системы в регуляции кардиореспираторной функции. Установлены причины нарушения стабильности регуляторных механизмов кардиореспираторной системы, возникающие в результате внезапно развивающегося в короткие промежутки времени острого гипоксического состояния, показана корреляция между гемодинамическими и вентиляторными реакциями. Впервые показано, что

повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в плазме крови снижает устойчивость к острой нарастающей гипоксии, ухудшая возможность спонтанного возобновления дыхания после апноэ и выживаемость в постгипоксическом периоде. Были получены новые данные о роли оксида азота и простагландинов в реакциях кардиореспираторной системы на острую гипоксию при гиперцитокинемии. Установлено, что основной причиной снижения устойчивости к острой нарастающей гипоксии в условиях повышенного системного уровня ИЛ-1 β является депрессивное влияние простагландинов на функцию системы внешнего дыхания. Снижение артериального давления и насыщения крови кислородом в данных условиях обусловлено гиперпродукцией оксида азота. Установлено, что ингибирование гиперпродукции оксида азота неселективным блокатором NOS L-NAME в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии и на фоне действия ИЛ-1 β уменьшает выживаемость крыс после острой гипоксии в результате гипотонии и снижения сатурации.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, будут способствовать решению фундаментальных проблем физиологии: значению роли иммунной системы в регуляции физиологических функций и изучению механизмов влияния острой гипоксии на кардиореспираторную систему.

Полученные экспериментальные данные раскрывают особенности межсистемных взаимодействий системы дыхания и кровообращения в условиях сочетанного действия на организм прогрессивно нарастающей гипоксии и гиперцитокинемии. Конкретизируются механизмы влияния этих факторов на кардиореспираторную функцию. Полученные результаты существенно расширяют и дополняют имеющиеся представления об участии иммунной системы в контроле висцеральных функций.

Результаты, свидетельствующие о том, что нестероидные противовоспалительные препараты (на примере диклофенака) повышают резистентность к острой гипоксии и в значительной степени увеличивают выживаемость при сочетанном развитии гипоксии и гиперцитокинемии, могут послужить основанием для разработки схем лечения системных воспалительных заболеваний с сопутствующей гипоксемией. Приоритетные результаты исследования в дальнейшем могут использоваться в лекционных курсах по иммунофизиологии и физиологии висцеральных систем.

Разработанная экспериментальная модель прогрессивно нарастающей острой гипоксии может быть использована для исследования влияния физиологически активных веществ на функциональное состояние организма.

Структура и содержание работы.

Диссертация состоит из «Введения», литературного обзора отечественной и зарубежной литературы, описания объекта и методов исследований, четырёх глав собственных результатов исследования, с обсуждением полученных данных каждой серии экспериментов, заключения, выводов и списка литературы, содержащего 220 источников, из которых 77 отечественных и 143 зарубежных. Работа изложена на 146 страницах печатного текста, содержит 40 рисунков и 8 таблиц. Список литературы оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.04.-2020

По материалам диссертации опубликовано 43 научные работы, в том числе 10 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также в изданиях, входящих в базы RSCI. Результаты исследований были представлены на Российских и международных научных мероприятиях.

Во Введении автором убедительно обоснована актуальность темы, четко определена цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость.

«Литературный обзор» (Глава 1) построен логично, что свидетельствует об эрудции автора. В нем на основе классических фундаментальных представлений и современных данных представлена структурная организация системы дыхания и кровообращения, механизмы регуляции, интегративные реакции этих систем организма в патологических условиях и экстремальных состояниях, особенности реакций на гипоксический стимул, а также роль цитокинов в регуляции кардиореспираторной системы.

В разделе "Объект и методы исследования" (Глава 2) приведена характеристика разработанной автором модификации экспериментальной модели нарастающей гипоксии, подробно описаны методы исследований, адекватность которых поставленным задачам не вызывает сомнений. Модель нарастающей гипоксии, в основе которой лежит метод возвратного дыхания, позволила имитировать нарастающую гипоксию, непрерывно в ходе эксперимента контролировать газовый состав вдыхаемой смеси и оксигенацию артериальной крови при системном введении изучаемых препаратов (цитокинов и их ингибиторов). Использование пневмотахографического метода позволило автору исследовать динамику объемно-временных показателей дыхания. В целом важно отметить, что исследование компенсаторных реакций кардиореспираторной системы в поддержании кислородного гомеостазиса организма у крыс выполнено на современном уровне. Несомненным достоинством диссертационной работы является регистрация пищеводного (внутриплеврального давления), достаточно трудоемкая методика, которая редко используется в экспериментах на мелких животных, а также регистрация насыщения артериальной крови кислородом методом пульсоксиметрии (SpO_2) у наркотизированных животных.

Следующие 4 главы диссертации посвящены результатам собственных экспериментальных исследований диссертанта.

В главе 3 проведен подробный анализ реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем у контрольной группы животных на фоне нарастающего со скоростью 2 об. % в мин гипоксического стимула. Полученные автором данные соответствуют результатам других исследователей.

В главе 4 изложены результаты сравнительной оценки влияния цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 на паттерн дыхания, артериальное давление и оксигенацию крови в нормоксических условиях с целью выяснения того, какой из цитокинов вызывает наиболее выраженные сдвиги исследуемых параметров. Результаты проведенных экспериментов показали, что наиболее выраженные изменения показателей внешнего дыхания были вызваны введением ИЛ-1 β . Следующий этап работы был посвящен изучению особенностей сочетанного влияния повышенного уровня ИЛ-1 β и прогрессивно развивающейся острой гипоксии на показатели респираторной системы и центральной гемодинамики.

В 5-й главе была изучена роль оксида азота в механизмах влияния провоспалительного цитокина ИЛ-1 бета на резистентность организма крыс к нарастающей нормобарической гипоксии. Результаты данного этапа исследования показали, что в реализации респираторных влияний ИЛ-1 β NO-ergicеские механизмы участвуют преимущественно в условиях нормоксии. Ингибиование NO-синтазной активности не влияет на степень снижения гипоксического прироста МОД, ДО и инспираторных колебаний ВГД при повышении системного уровня ИЛ-1 β .

6-ая глава посвящена исследованию роли простагландинов в механизмах влияния провоспалительного цитокина ИЛ-1 бета на кардиореспираторную систему в условиях нарастающей гипоксии. Результаты этого раздела показали, что основным механизмом, способствующим снижению устойчивости к острой быстро нарастающей гипоксии при повышении системного уровня ИЛ-1 β является повышение синтеза простагландинов.

В «Заключении» диссертант обобщает основные полученные результаты, на основании которых характеризует механизмы сочетанного влияния нарастающего гипоксического стимула и гиперцитокинемии на ритмогенерирующие структуры дыхательного центра.

«Выводы». 6 выводов, сделанных автором сформулированы корректно, соответствуют представленным результатам и не вызывают сомнений.

Автореферат в сжатой форме отражает основное содержание диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Установленные эффекты нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака в повышении устойчивости к гипоксии могут служить экспериментальным обоснованием для его использования в качестве антигипоксанта при комплексной терапии тяжелых патологических состояний с сопутствующей гипоксемией, а также при разработке новых подходов к лечению воспалительных заболеваний органов дыхания. Представленные экспериментальные данные и выводы полученные в ходе проведенного исследования могут быть рекомендованы для использования в лекционных курсах по иммунофизиологии и физиологии висцеральных систем.

Замечания по представленной диссертационной работе.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако возникли некоторые вопросы, требующие уточнения:

1. Известно, что при возвратном дыхании, т.е. в замкнутом цикле, помимо нарастания гипоксии происходит накопление диоксида углерода. Измеряли ли содержание углекислого газа?
2. Вы ингибировали оксид азота неселективным ингибитором L-NAME, т.е. блокировали все изоформы NOS. Какая изоформа NO-синтазы в

большой степени принимает участие в реакциях кардиореспираторной системы при повышенном уровне ИЛ и гипоксии?

3. Вы регистрировали внутригрудное давление (ВГД). Поясните для чего необходим этот показатель и как методически выполняется измерение ВГД?
4. Вы изучали сочетанное влияние нарастающей гипоксии и гиперцитокинемии на кардиореспираторную систему, есть ли в литературе аналогичные работы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук Барановой Елизаветы Владимировны на тему «Механизмы сочетанного влияния острой нарастающей гипоксии и провоспалительных цитокинов на кардиореспираторную систему», является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований осуществлено решение актуальной задачи, заключающейся в расшифровке механизмов влияния провоспалительных цитокинов на кардиореспираторную систему, играющих важную роль в регуляции дыхания в условиях патологии. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г., №842 утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор, Баранова Елизавета Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных. Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедр патологической

физиологии и нормальной физиологии Военно-медицинской академии
(протокол заседания № 20 от 1 ноября 2022 г.).

Заведующий кафедрой патологической физиологии
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ

Цыган Василий Николаевич

Заведующий кафедрой нормальной физиологии
доктор медицинских наук, профессор

Александров Михаил Всеволодович

Подпись руки доктора медицинских наук, профессора
Цыгана Василия Николаевича и доктора медицинских наук,
профессора Александрова Михаила Всеволодовича
заверяю

Начальник отдела кадров

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел. 8(812) 329-71-36;

Email: vn-t@mail.ru; официальный сайт: www.vmeda.org

