

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук ведущего научного сотрудника Вётоша Александра Николаевича на диссертационную работу Бараповой Елизаветы Владимировны на тему: «Механизмы сочетанного влияния острой нарастающей гипоксии и провоспалительного цитокина интерлейкина-бета на кардиореспираторную систему крысы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. - физиология человека и животных.

**Актуальность избранной диссидентом темы.** Исследовательская активность влияния аутокринных и паракринных регуляторов – цитокинов на системные процессы в организме млекопитающих находится сегодня на пике третьей волны повышенного интереса научной общественности. В настоящее время происходит накопление фактов, проясняющих механизмы координационного взаимодействия посредством цитокинов иммунной системы с ЦНС и висцеральными функциональными системами. В связи с этим экспериментальное исследование Е.В. Бараповой является своевременным и актуальным. Хорошо известно, что цитокины способны оказывать прямое и опосредованное действие на клетки мишени, что позволило автору предполагать их модулирующее влияние на механизмы регуляции дыхания и кровообращения.

В качестве экспериментальной модели Е.В. Барапова выбрала комплекс количественных параметров вентиляции лёгких, системного кровообращения и кислородного статуса наркотизированных крыс. Она исследовала динамику этих параметров на фоне контролируемой нарастающей гипоксии и под влиянием системных введений адекватных доз типичных представителей провоспалительного цитокинового ряда и модулирующих активность этих

цитокинов агентов. Путём сопоставления физиологических реакций контрольных животных с данными, полученными при действии гипоксии, цитокинов, их комбинированного действия и управляемых модуляций цитокинового метаболизма автору удалось выявить новые механизмы межсистемных взаимодействий дыхания и кровообращения.

**Обоснованность и достоверность положений диссертации** подтверждается достаточным количеством проведённых экспериментов. Диссертант выполнила комплексное изучение динамики основных параметров вентиляции лёгких и системного кровообращения в корректных и адекватных экспериментальных условиях. Е.В. Барановой проведена квалифицированная статистическая обработка материала. Текст диссертации состоит из введения, обзора отечественной и зарубежной литературы, описания объекта и методов исследований, четырёх глав посвященных изложению результатов экспериментов, с обязательным обсуждением полученных данных, заключения, выводов и списка литературы, содержащего 71 отечественный и 150 зарубежных источников. Работа иллюстрирована сорока одним рисунком и восемью таблицами. По материалам работы имеется 43 публикации в том числе 10 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также в изданиях, входящих в базы RSCI, Scopus и Web of Science.

Во введении убедительно обосновывается актуальность темы, четко определяются цели и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту.

Логично построенный литературный обзор (глава 1) свидетельствует об эрудции автора. В нем рассматриваются как общие вопросы физиологии дыхания и кровообращения (принципы и механизмы регуляции, структурно-функциональная организация дыхательного и сосудодвигательного центров, особенности реакций на гипоксические стимулы), так и особенности регуляции физиологических функций с участием цитокиновой системы.

В разделе "Объект и методы исследования" (глава 2) дается характеристика экспериментальной модели и детально описываются методы исследований. Правильность выбора методов, их адекватность поставленным задачам не вызывает сомнения. Использование широкого методического арсенала, позволило автору исследовать динамику физиологических показателей системы дыхания и кровообращения с должной степенью оперативности и точности измерений. Важно отметить, что исследование динамики различных компонентов формирования и поддержания кислородного гомеостазиса организма экспериментальных животных выполнено на современном уровне. Украшением диссертационной работы является выполнение пульсоксиметрической регистрации  $\text{SpO}_2$  у наркотизированных животных.

В последующих четырёх главах диссертации излагаются и подробно обсуждаются результаты собственных исследований диссертанта.

В главе 3 анализируются реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем на нарастающий гипоксический стимул у контрольной группы животных. Е.В. Баранова регистрировала объёмно-временные параметры вентиляции лёгких, взаимные переходы паттернов дыхания, время спонтанного восстановления дыхательных движений после отмены гипоксического воздействия, пиковое инспираторное давление, степень насыщения оксигемоглобина кислородом, артериальное давление, ЧСС на фоне нарастающего со скоростью 2 об. % в мин гипоксического стимула. Полученные автором данные соответствуют результатам других исследователей, работающих в данной области.

В главе 4 изложены описания реакций дыхательной и сердечно-сосудистой систем на нарастающую гипоксию у животных при повышении системного уровня провоспалительных цитокинов. Е.В. Баранова сравнивала результаты действия IL-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-6 после системного введения препаратов. В качестве контроля вводили

эквивалентные объемы физиологического раствора. Автора интересовал вопрос «какой из выбранных цитокинов вызывает наиболее выраженные сдвиги параметров экспериментальной модели».

Наибольший эффект производил ИЛ-1 $\beta$ . Под влиянием нарастающей гипоксии он приводил к увеличению минутной вентиляции легких, дыхательного объема и частоты дыхания при одновременном снижении артериального давления и насыщения крови кислородом. Прогностическим признаком скорой остановки дыхания при острой прогрессирующей гипоксии было уменьшение дыхательного объема и резкое снижение ЧСС, что означает исчерпание физиологических резервов обеспечения стабильности кислородного гомеостазиса.

Результаты полученные Е.В. Барановой хорошо согласуются с данными, полученными в аналогичных исследованиях, но на других экспериментальных моделях.

В главе 5 автор диссертационной работы изложила данные о роли оксида азота в механизмах влияния избытка цитокинов на резистентность организма крыс к острому гипоксическому воздействию. По представлениям доктора наук провоспалительные цитокины оказывают модулирующее влияние на механизмы формирования и стабилизации кислородного статуса организма через вторичные мессенджеры – простагландины и оксид азота. Выключение синтеза последнего с помощью неселективного ингибитора NO-синтазы - L-NAME на этапе, предшествующем интерлейкиновым инъекциям, выявило новое, ранее не исследованное звено гипоксически обусловленного патогенеза.

Было установлено, что NO играет существенную роль в реализации сосудистых эффектов ИЛ-1 $\beta$ . В реализации респираторных влияний ИЛ-1 $\beta$  NO-эргические механизмы участвуют преимущественно в условиях нормоксии. Ингибирование NO-синтазной активности устраняет влияние ИЛ-1 $\beta$  на степень насыщения артериальной крови кислородом при гипоксии. Последний эффект особенно хорошо виден на рис.5.2.1 и внушает надежду на

успешный поиск в дальнейшем новых терапевтических вмешательств у тяжелых больных с гипоксическим компонентом. Автор видит дальнейшие перспективы в исследованиях с применением селективных ингибиторов NO-синтаз.

В заключительной шестой главе Е.В. Баранова сделала экспериментальную попытку прояснения роли простагландинов в механизмах влияния провоспалительных цитокинов на кардиореспираторную систему крыс в условиях нарастающей гипоксии. Для этого крысам вводили в бедренную вену неселективный блокатор циклооксигеназы – диклофенак в дозе 1,5 мг/кг. Сравнивали реакции кардиореспираторной системы на гипоксию на фоне действия диклофенака и в аналогичных условиях плюс последующее введение ИЛ-1 $\beta$ .

Было показано, что основным механизмом, способствующим снижению устойчивости к острой гипоксии на фоне повышенного уровня ИЛ-1 $\beta$  является повышение синтеза простагландинов. В то же время повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  на фоне ингибирования циклогеназной активности не влияет на снижение сатурации артериальной крови кислородом при нарастающей гипоксии.

В заключении автор на основании убедительных и достоверных экспериментальных данных формулирует представление о сочетанном угнетающем действии нарастающего гипоксического стимула на фоне гиперцитокинемии на ритмогенерирующие структуры дыхательного центра. Это модулирующее действие реализуется через участие NO-зависимых и простагландин-зависимых метаболических звеньев.

В качестве недостатков, связанных очевидно с изложением результатов проведённых исследований, следует назвать:

- отсутствие в обсуждениях сравнения данных, полученных автором по динамике насыщения крови кислородом в условиях нарастающей гипоксии с

аналогичными результатами, полученными в сходных условиях другими исследовательскими группами;

- отсутствие сравнения полученных автором данных по кислородному порогу наступления апноэ у крыс в его экспериментах и в классических экспериментах Поля Бера (книга «Барометрическое давление» Париж, 1878 г.);

- отсутствие в описании измерителя концентрации двуокиси углерода в газовой фазе МАГ-6П информации о степени инерционности его измерений.

Приведённые замечания не умаляют значения проделанной автором теоретической и экспериментальной работы.

Подводя итоги, следует отметить чёткую постановку задач на каждом этапе исследования, логическую связь всех частей диссертации, ясное изложение результатов, хорошо иллюстрированное графиками и таблицами, исчерпывающий перечень аprobаций и публикаций диссертационных материалов.

Выводы, сделанные автором достоверны, соответствуют представленным результатам и не вызывают сомнений.

**Научная новизна исследования.** В представленной работе впервые получены прямые экспериментальные доказательства участия иммунной системы организма крыс в регуляции параметров кислородного статуса организма. Впервые изучено совместное реагирование респираторной и циркуляторной функциональных систем на сочетанной действие гипоксии и гиперцитокинемии. Впервые разработана зооморфная модель для экспериментального исследования острой дыхательной недостаточности при системной воспалительной реакции.

Результаты экспериментальных работ Е.В. Барановой полностью опубликованы в отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, неоднократно докладывались на научных конференциях.

Практическая значимость работы состоит в экспериментальном обосновании особенностей участия иммунной системы в процессах регуляции дыхания и выявлении новых механизмов влияния острой гипоксии на кардиореспираторную систему. Подобное состояние в клинике может развиться у пациентов с гиперцитокинемией и сопутствующей гипоксемией.

Исследования диссертанта являются необходимым этапом для продолжения фундаментальных научных поисков в области изучения механизмов управления вентиляцией лёгких в норме и патологии.

**Заключение.** Диссертация Е.В. Барановой представляет собой законченную научную работу, обобщающую полученные автором новые факты. Её можно квалифицировать, как значимое достижение в области физиологии дыхания. Результаты работы принесут ожидаемую пользу в сфере клинической практики.

Диссертационная работа Е.В. Барановой «Механизмы сочетанного влияния острой нарастающей гипоксии и провоспалительных цитокинов на кардиореспираторную систему», является научной квалификационной работой, в которой, на основе проведённых автором лично научных исследований осуществлено решение актуальной задачи, связанной с расшифровкой модулирующих механизмов действия провоспалительных цитокинов на кардиореспираторное звено обеспечения и сохранения кислородного статуса организма, имеющей важное значение для выявления новых физиологических механизмов управления дыханием в условиях нормы и патологии. По совокупности новизны исследования, достоверности полученных результатов, научной и практической значимости сформулированных автором выводов, работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пп. № 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ (пп. № 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ № 842 от 24.09.2013 г.), а утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.), а

сам автор заслуживает присвоения ему искомой степени по специальности  
1.5.5. - физиология человека и животных.

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории клеточных механизмов гомеостаза крови  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института эволюционной физиологии и биохимии  
им. И.М. Сеченова Российской академии наук  
доктор биологических наук



A.N. Вётош

Подпись д.б.н. А.Н. Вётоша заверяю

«17» ноября 2022 г.



Данные об авторе отзыва;  
Вётош Александр Николаевич  
Адрес: 194223 СПб, пр. М. Тореза, д.44  
Тел. +7-911-901-37-12, E-mail: vjotnn@yahoo.com