

ОТЗЫВ

официального оппонента

Ерофеева Николая Павловича профессора, д.м.н.,
профессора кафедры физиологии Медицинского института,
Санкт-Петербургского государственного университета

на диссертацию Нечайкиной Ольга Валерьевны

«Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» в диссертационный совет
24.1.137.01 по защите кандидатских и докторских диссертаций при ФГБУН
Институт физиологии им. И.П. Павлова при РАН

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность диссертации Нечайкиной О.В. определяется недостатком фундаментальных и практических знаний об участии лимфатического русла в обеспечении стрессоустойчивости организма. Несмотря на то, что влияние отдельных представителей класса опиоидных пептидов активно изучалось отечественными учеными, механизмы их действия на сократительную активность лимфатических сосудов исследованы не были. К тому же физиологические работы о функционировании лимфатических сосудов в условиях стрессорных воздействий в литературе отсутствуют. В связи с этим, изучение действия эндогенных опиоидов на моторику лимфатических сосудов является актуальной задачей, а исследование влияния опиоидного пептида β -эндорфина в условиях физической нагрузки, которую расценивают как стрессовый фактор, предполагает использование полученных результатов в практических целях. Выполненная диссертационная работа внесла весомый вклад в целостное понимание взаимодействия лимфатического русла и эндогенной опиоидной системы в адаптации организма к стрессорным воздействиям.

Степень обоснованности основных положений и выводов

Соискателем была поставлена цель – изучить сократительную функцию лимфатических сосудов при действии эндогенных опиоидов, механизмы их действия на лимфангионы в норме и после воздействия стрессового фактора – интенсивной физической нагрузки.

Использованные автором современные методические подходы, такие как регистрация сократительной активности изолированных лимфатических сосудов в изометрических условиях (*ex vivo*) с использованием многоканального проволочного

многографа Multi Wire Myograph System, а также моделирование стрессовой ситуации у животных путем выполнения ими продолжительного бега на тредбане, позволяет решить все поставленные задачи на современном методическом уровне.

Выбранные методы адекватны поставленным в работе цели и задачам. Статистическая обработка проведена корректно, что делает полученные выводы обоснованными. Положения, выносимые на защиту, сформулированы ясно и обоснованы полученным результатам исследования.

Научная новизна полученных результатов и сделанных выводов

Новизна данной работы заключается в получении данных, свидетельствующих о наличии опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудах крысы, выявлении характера влияния эндогенных опиоидов на сократительную активность лимфатических сосудов с раскрытием механизмов их действия, а также получении данных о влиянии β -эндорфина – эндогенного опиоида уровень которого повышается при стрессовых ситуациях, на лимфатические сосуды тренированных животных.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов, сформулированных в диссертации

Данная работа представляет результаты, устанавливающие механизмы действия опиоидов пептидов (эндоморфина-1, динорфина А и β -эндорфина) на компонент сосудистой системы – брыжеечные лимфатические сосуды крысы. Обнаруженную разнонаправленную реактивность лимфатических сосудов к β -эндорфину тренированных и нетренированных животных можно отнести к фундаментальным открытиям, а раскрытие механизмов стимулирующего и ингибирующего действия опиоидного пептида расширяет представления о регуляторной роли эндогенных опиоидных пептидов при различных функциональных состояниях организма.

Полученные знания могут быть использованы как в экспериментальных исследованиях, так и в учебном процессе в рамках дисциплины нормальной и патологической физиологии. Перспективным представляется разработка фармакологических препаратов, действие которых направлено на модуляцию деятельности стресс-реализующих и лимитирующих систем организма.

Апробация работы и публикации

Основные результаты диссертации представлены на восьми российских научно-практических конференциях. По материалам работы опубликованы 13 печатных научных работах, 3 из которых в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и содержание работы

Диссертация Нечайкиной О.В. построена по традиционной схеме и содержит разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», три главы собственных данных, «Заключение», «Выводы», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы». Работа изложена на 166 листах, содержит 27 таблиц и иллюстрирована 35 рисунками. Список литературы содержит 297 источников, в том числе 55 ссылок на отечественные и 242 ссылок на зарубежные публикации.

Во введении автор диссертации достаточно убедительно объясняет актуальность предпринятого проекта исследования и четко формулирует цели, задачи и положения, выносимые на защиту. В этой же части работы Нечайкина О. излагает новизну, практическую и теоретическую значимость полученных результатов; предоставлена также информация об их апробации.

В Главе 1 (обзор литературы) содержится обстоятельный анализ работ предшественников, изучавших подобные проблемы. Известные исследования в этой области подвергнуты Нечайкиной О.В. критическому осмыслению, прочтение обзора литературы, дает мне основание полагать, что автор исследования имеет полное представление об основных этапах и главных моментах развития научных исследований по теме диссертации. Автор систематизировал известные отечественные и зарубежные исследования о строении, функциях, механизмах сократительной активности лимфатических сосудов. Кроме того, в главе подробно изложены современные данные о строении и функциях эндогенной опиоидной системы, механизмах действия опиоидных пептидов, а также роли опиоидной системы в деятельности сердечно-сосудистой системы, поскольку лимфатические коллекторы имеют структурную и функциональную общность как с кардиомиоцитами, так и с кровеносными сосудами.

В Главе 2 подробно изложены материалы и методы исследования: выбор объекта исследования, подробное описание приготовления препаратов для исследования и фармакологических препаратов, используемых для воздействия на сегменты лимфатических сосудов, а также регистрация сократительной активности лимфангионов. Кроме того, в главе подробно описана методика тренировки животных на тредбане, так как физическая нагрузка использовалась в исследовании в качестве стрессового фактора. Отмечу, что методика исследования и использованная в экспериментах модель полностью

и обоснованно способствовали решению целей и задач осуществленного диссертационного проекта.

В Главах 3, 4 и 5 представлены результаты собственных исследований. Прежде всего обращает на себя внимание полнота и богатство экспериментальных подходов для аргументации результатов, полученных в ходе многочисленных экспериментов. Изложены результаты фармакологических доказательств присутствия опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудов крысы; описано влияние эндогенных опиоидов (эндоморфина-1, β -эндорфина, динорфина А) на сократительную активность лимфангионов с выявлением механизмов их действия; а также представлены результаты сократительной активности лимфатических сосудов животных после регулярных физических нагрузок при воздействии β -эндорфина, опиоидного пептида, уровень которого повышается в стрессовых ситуациях, с изложением механизмов его действия.

И, наконец, экспериментальные данные собственных исследований автора хорошо согласуются с известными положениями предшествующих работ подобного типа.

Диссертация имеет добротный иллюстративный материал, который качественно и количественно доказывает достоверность полученных результатов. Литературное изложение материалов диссертации оставляет хорошее впечатление

В разделе Заключение обобщаются полученные сведения, ставятся предположения о возможных причинах возникновения разнонаправленного воздействия β -эндорфина на лимфатические сосуды тренированных и нетренированных животных.

Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности

Автореферат отражает основное содержание работы, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и соответствует специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

При прочтении диссертационной работы у меня возник ряд вопросов к автору:

1. В начале диссертации автор сообщает, цитирую: «Лимфа образуется из тканевой жидкости, которая поступает в слепой конец лимфатического сосуда под влиянием градиентов гидростатического и онкотического давлений» На основе этого письменного сообщения задаю два вопроса. 1- Прошу пояснить как согласуется термин «слепой» конец с современными сведениями об ультраструктуре и функции эндотелиальных клеток инициальных лимфатических капилляров?

2. Поясните, речь идет об онкотическом давлении внутри просвета сосуда или в интерстициальной жидкости, участвующими в создании градиента давления для перемещения интерстициальной жидкости?
3. Вами приводятся факты ингибирующего влияния опиоидов на сократительную активность лимфатических сосудов. При этом в ряде случаев выявлен стимулирующий моторику эффект опиоидов. Изложите как можно трактовать противоположные эффекты и какова роль эндотелиальных клеток в реализации приведенных ответов гладких мышц лимфатических сосудов?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Нечайкиной Ольги Валерьевны на тему «Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной исследовательской работой. Актуальность, научная новизна и методический уровень работы позволяют заключить, что диссертационная работа Нечайкиной О.В. полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., № 1539), утвержденного Постановлением Правительства РФ, а ее автор, О.В. Нечайкина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

доктор медицинских наук,
профессор кафедры физиологии Медицинского института,
Санкт-Петербургского государственного университета

Н. Ерофеев Ерофеев Николай Павлович

«04» апреля 2024 г.
тел: +7(931)- 2987362
e-mail: proffnp@list.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ерофеева Н.П. заверяю:

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ ГЛАВНОГО
УПРАВЛЕНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ



Краснова Е.П.
05.04.2024