

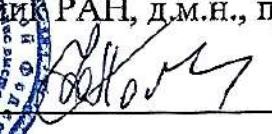
«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения



Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

 Ю. С. Полушин

марта 2024 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Нечайкиной Ольга Валерьевны на тему: «Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных.

Актуальность темы диссертационной работы

Изучение регуляции спонтанной сократительной активности лимфатических сосудов остается актуальной задачей современной физиологии. Лимфатическая система, как часть сосудистой системы, подвержена существенному влиянию регуляторных систем организма, и это является одним из ведущих факторов поддержания гомеостаза при действии

«возмущающих факторов». В ряду регуляторных механизмов, обеспечивающих стрессоустойчивость организма, значительная роль принадлежит эндогенной опиоидной системе. Моделирование эффектов эндогенных опиоидов позволило установить их кардио- и нейропротекторную роль, антиязвенный эффект, а также модуляцию уровней гормонов стресса, благодаря чему эндогенную опиоидную систему относят к стресс-лимитирующим системам.

Влияние отдельных представителей класса эндогенных опиоидов (энкефалинов) и их синтетических аналогов (даларгина) на сократительную активность лимфатических сосудов фрагментарно изучалось отечественными учеными в 80-90-х годах прошлого века. При этом механизмы действия представителей класса опиоидных пептидов на лимфатические сосуды исследованы не были, равно как не приводятся данные о параметрах сократительной активности лимфатических сосудов как структурного элемента сердечно-сосудистой системы в стрессовых условиях. Не удивительно, что изучение влияния эндогенных опиоидов на сократительную активность лимфатических сосудов привлекает внимание современных ученых, поскольку в данной тематике важные фундаментальные задачи сочетаются с возможностью практического применения полученных данных.

Научная новизна полученных результатов и сделанных выводов

Научная новизна диссертационного исследования О.В. Нечайкиной не вызывает сомнений, так как автором впервые приведены фармакологические доказательства наличия опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудов крысы, выявлен характер влияния на сократительную активность лимфатических сосудов эндогенных опиоидов – эндоморфина-1, динорфина А и β -эндорфина, раскрыты механизмы действия как стимулирующего, так и ингибирующего влияния эндогенных опиоидов. Кроме того, впервые были получены данные о влиянии β -эндорфина на лимфатические сосуды тренированных и нетренированных животных, где

выявлено разнонаправленное действие опиоидного пептида и установлены различные механизмы его действия.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты проведенных диссертантом исследований позволили раскрыть механизмы влияния эндогенных опиоидов (эндоморфина-1, динорфина А и β -эндорфина) на компонент сосудистой системы – брыжеечные лимфатические сосуды крысы. Обнаруженное различие в реактивности лимфатических сосудов к β -эндорфину тренированных и нетренированных животных, а также раскрытие механизмов стимулирующего и ингибирующего действия опиоидного пептида, расширяют представления о регуляторной роли эндогенных опиоидных пептидов при различных функциональных состояниях организма. Полученные данные могут быть использованы как в учебном процессе в рамках дисциплины нормальной и патологической физиологии, в экспериментальных исследованиях, а также при разработке фармакологических препаратов, действие которых направлено на модуляцию деятельности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма.

Структура и содержание диссертационной работы

Структура диссертации Нечайкиной О.В. написана по традиционному плану и содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение с обсуждением результатов, выводы, список цитированной литературы. Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и иллюстрирована 35 рисунками. Список цитированной литературы включает 297 источников.

Во введении автор описывает актуальность выбранного направления исследования, формулирует цель и задачи исследования, а также положения,

выносимые на защиту, новизну полученных данных, их теоретическое и практическое значение. Обзор литературы включает подробное описание строения и функций лимфатической системы; электрофизиологические свойства лимфатических сосудов; виды, значение, а также регуляцию их сократительной активности. Кроме того, значительная часть обзора литературы посвящена эндогенной опиоидной системе – ее строению, функциям, выполняемым в организме; механизмам действия эндогенных опиоидных пептидов, а также роли опиоидной системы в деятельности сердечно-сосудистой системы. Обзор охватывает большой временной промежуток исследований и содержит как ранние, так и поздние работы на изучаемую тему.

В главе «Материалы и методы исследования» автор обосновывает выбор объекта исследования, описывает использованные экспериментальные подходы, методы анализа и статистической обработки. Экспериментальная выборка достаточная, полученные результаты адекватно проанализированы и не вызывают сомнений. Несомненным плюсом работы является предложенный новый методический подход с определением интегрального показателя – минутной производительности, который, по мнению автора, наиболее адекватно отражает мощность лимфатических сокращений.

Далее, в главах 3, 4 и 5, которые содержат результаты исследований, автором обстоятельно описаны полученные экспериментальные данные, последовательно, начиная с фармакологического выявления опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудов крысы, переходя к изучению влияния эндогенных опиоидов на сократительную активность лимфатических сосудов. Автором выявлена реактивность объекта исследования к действию эндогенных опиоидов в широком диапазоне концентраций. При этом установлено разнонаправленное, как стимулирующее, так и ингибирующее сократительную активность действие опиоидов. Подробно исследованы механизмы выявленных реакций, показано, что действие пептидов может быть как налоксон-зависимым, таки

и быть реализованным через неопиоидные рецепторы. Кроме того, экспериментальные данные, в которых было выявлено разнонаправленное действие опиоидов, является убедительной демонстрацией того, что реактивность объекта исследования к действию эндогенных регуляторных пептидов, в частности, β -эндорфина, во многом определяется функциональным состоянием организма.

Завершающая диссертацию шестая глава посвящена обсуждению полученных результатов, где автор, используя анализ литературных данных, обосновывает полученные результаты экспериментального исследования. При этом часть результатов хорошо укладывается в существующие научные концепции о механизмах действия опиоидов. Другая часть полученных данных, в которых установлено разнонаправленное действие пептидов, хорошо аргументировано вовлечением различных сигнальных путей в реализуемый эффект.

Диссертация завершается обоснованными выводами в количестве пяти пунктов, логически вытекающими из полученных экспериментальных данных, а также полностью соответствующими и подтверждающими вынесенные на защиту диссертации научные положения.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Нечайкиной Ольга Валерьевны на тему: «Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача оценки направленности механизмов влияния эндогенной опиоидной сигнальной системы на лимфодинамику при физической нагрузке, что имеет важное практическое значение.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню

проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 18.03.2023 г., № 415) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Нечайкина Ольга Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 1.5.5. Физиология человека и животных.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад.И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 06 от «21» марта 2024 года.

Профессор кафедры патофизиологии с курсом
клинической патофизиологии ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова»
Минздрава России
доктор медицинских наук

В.В.Грызунов



197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru, <https://www.1spbgmu.ru/ru/>

Подпись руки заверяю: <i>Грызунов В.В.</i>
Ведущий документовед <i>Пшеничникова</i>
Т.В. Пшеничникова
" <i>21</i> " <i>03</i> 20 <i>24</i> г.