

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

по диссертации Нечайкиной Ольги Валерьевны «Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
1.5.5 – физиология человека и животных

Для рассмотрения диссертационной работы Нечайкиной О.В. была создана комиссия из членов Диссертационного совета 24.1.137.01 в составе д.м.н. Полякова Ю.И., д.б.н. Ордян Н.Э., д.б.н. Лопатиной Е.В.

Комиссия ознакомилась с диссертацией, авторефератом и представленными документами. Диссертация О.В. Нечайкиной выполнена в лаборатории экстремальной физиологии Федерального государственного унитарного предприятия «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НИИ «ГПЭЧ» ФМБА России). Научный руководитель - Петунов Сергей Гервасиевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-организационным отделом ФГУП НИИ «ГПЭЧ» ФМБА России.

Диссертация была апробирована 15 декабря 2023 года на заседании Ученого совета ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России (протокол №12) и была рекомендована к защите на Диссертационном совете по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Диссертация О.В. Нечайкиной является законченным научным исследованием, которое посвящено актуальной теме – изучению сократительной функции лимфатических сосудов при действии эндогенных опиоидов.

Использование автором современных экспериментальных методов исследования, таких как регистрация сократительной активности изолированных лимфатических сосудов в изометрических условиях с использованием многоканального проволочного миографа Multi Wire Myograph System 610M (DMT, Дания), моделирование стрессовой ситуации экспериментальных животных путем их тренировки в виде бега на тредбане (PanLab, Испания), а также использование большого объема фактического материала позволило получить достоверные и значимые результаты. Получены фармакологические доказательства присутствия опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудов крысы. Впервые показано, что эндоморфин-1 и динорфин А оказывают стимулирующее влияние на сократительную активность лимфатических сосудов. При этом продемонстрировано, что эффект эндоморфина-1 является налоксон-независимым и опосредуется нейрокининовыми рецепторами-1, а стимулирующее влияние динорфина А на моторику лимфангионов реализуется через периферические каппа-опиоидные рецепторы (является налоксон-зависимым). Установлено, что реализация стимулирующего эффекта эндогенных опиоидов на брыжеечные лимфатические сосуды

осуществляется при участии внутриклеточного кальциевого депо. Впервые показано, что  $\beta$ -эндорфин, являясь неселективным агонистом всех типов опиоидных рецепторов, в интактных лимфатических сосудах активирует сигнальные пути, связанные с периферическими мю- и дельта- опиоидными рецепторами, результатом чего является угнетение сократительной активности лимфатических сосудов. При этом на сократительную активность лимфатических сосудов тренированных животных эндогенный опиоид оказывает стимулирующее влияние, которое является налоксон-зависимым и реализуется через каппа-опиоидные рецепторы. Для оценки сократительной функции лимфатических сосудов предложен новый методический подход с определением интегрального показателя – минутной производительности, рассчитанной как «площадь под кривой» на миограмме за единицу времени и наиболее адекватно отражающей мощность сокращений.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений. Теоретическая значимость работы связана с тем, что она способствует решению фундаментальной задачи физиологии – изучению механизмов действия эндогенных опиоидов на лимфатические сосуды, изучению сократительной активности лимфатических сосудов тренированных и нетренированных крыс, а также раскрытию механизмов различной реактивности к  $\beta$ -эндорфину лимфатических сосудов тренированных и нетренированных животных. С практической точки зрения развитие этого направления расширяет представление о регуляторной роли эндогенных опиоидных пептидов при различных функциональных состояниях организма, а также открывает путь к разработке новых фармакологических препаратов, действие которых направлено на модуляцию деятельности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма.

Все результаты, представленные на защиту, получены лично автором или при его непосредственном участии. Полученные в работе данные соответствуют цели и задачам исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам. В результате анализа содержания диссертации и автореферата члены комиссии пришли к выводу, что представленная работа соответствует специальности 1.5.5 - физиология человека и животных.

Основные результаты опубликованы в 3 статьях в рецензируемых журналах из перечня ВАК и 10 тезисах докладов. Автореферат отражает содержание работы и может быть опубликован. В результате ознакомления с диссертацией и авторефератом члены комиссии пришли к заключению о том, что текст диссертации, размещенный на сайте ФГБУН Институт физиологии им И.П. Павлова РАН, и бумажный вариант диссертации, представленный в диссертационный совет, идентичны, а диссертационная работа соответствует профилю Диссертационного совета 24.1.137.01.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

**Ерофеев Николай Павлович** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии Медицинского института, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный университет, 199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.

**Евлахов Вадим Иванович** - доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт экспериментальной медицины, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 12.

Предварительное согласие оппонентов получено.

Предлагается направить работу Нечайкиной О.В. «Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов» на отзыв ведущего учреждения в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Предлагается список специалистов, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

1	Галагудза Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор и член-корр. РАН, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского образования Центра Алмазова	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
2	Марьянович Александр Тимурович, заведующий кафедрой нормальной физиологии, доктор биологических наук, профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр. 47, павильон 9
3	Нимаев Вадим Валерьевич, зав. лабораторией оперативной лимфологии и лимфодетоксикации, доктор медицинских наук	Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии - филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д.2
4.	Кашуро Вадим Анатольевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биологической химии	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

5.	Никитина Елена Романовна, кандидат биологических наук, группа сравнительной биохимии и физиологии дыхания	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
6.	Бубнова Наталья Алексеевна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с клиникой	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Члены диссертационной комиссии:

Поляков Ю.И.

Ордян Н.Э.

Лопатина Е.В.