



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России, д.фарм.н.

Д.А. Бабков

2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Волковой Елены Леонидовны на тему «Механизмы действия доноров оксида азота и сероводорода и субстратов их синтеза на микрореологические характеристики эритроцитов в норме и при патологии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных

Актуальность темы выполненной работы

Исследования реологических свойств крови остаются актуальными на протяжении многих лет и не утрачивают своего значения сегодня, поскольку решение вопросов нарушения трофики тканей и органов остается основной причиной возникновения многих заболеваний и патологических состояний. Поскольку кровь, как тиксотропная неньютоновская жидкость изменяет свою вязкость под влиянием напряжения сдвига, ее текучесть неодинакова в различных сосудистых регионах. При этом такие факторы как вязкость плазмы и гематокрит, хотя и вносят значительный вклад в величину вязкости цельной крови, они не могут обеспечить срочную адаптацию текучести крови к текущим метаболическим потребностям клеток. Тогда как эритроциты, сохранившие многие элементы сигнальных путей, могут регулировать свое микрореологическое поведение и тем самым перфузию тканей. Микрореологическими характеристиками эритроцитов являются их агрегация и деформируемость. Необходимо отметить, что в отличие от остальных факторов

время обратимой деформации эритроцитов составляет лишь нескольких миллисекунд. Это возможно благодаря способности эритроцитов реагировать изменением микромеханических свойств мембраны на сигнальные молекулы, реализуя различные каскады реакций, вовлекающие многие молекулярные элементы, ассоциированные с мембраной, сохранившиеся на зрелых эритроцитах человека. Поэтому эти молекулярные внутриклеточные структуры: мембранные ионные каналы, рецепторы и ферменты могут быть мишенями для нового класса сигнальных молекул, газотрансмиттеров (ГТ) широко представленных в сердечно-сосудистой системе. Оксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сульфид водорода (H₂S) доступны в сосудистой системе эритроцитам и, как показали исследования, особенно с NO положительно изменяют свои микрореологические свойства. С другой стороны, микрореологические эффекты в эритроцитах при действии H₂S практически не изучены. Кроме того, нет данных о взаимосвязи регуляторных эффектов NO и H₂S в отношении самой многочисленной популяции клеток организма – эритроцитов.

Особенно важно понимать, что изменения микрореологии эритроцитов в условиях патологических состояний в том числе, артериальной гипертензии и избыточной массе тела, которые приведены в данной диссертационной работе как модели для исследования клеточных ответов в ответ на действие доноров оксида азота и сероводорода, могут отличаться от таковых у здоровых людей. С учетом негативных изменений микрореологических характеристик эритроцитов, а именно повышения их агрегации и снижения деформируемости, возникающих вследствие патологического процесса, что увеличивает степень неньютоновости крови и ухудшает оксигенацию тканей, как показано в данном исследовании, возможность восстановления этих свойств под действием эндогенно синтезируемых сигнальных молекул газотрансмиттеров вызывает большой научный и практический интерес. Вышеизложенное отражает актуальность и обоснованность выбранной темы диссертационного исследования.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе выполнен анализ изменений микрореологических характеристик эритроцитов под влиянием доноров оксида азота и сероводорода, а также субстратов их эндогенного синтеза, L-аргинина и L-цистеина. Важно заметить, что значение сероводорода в изменении микрореологических свойств эритроцитов было изучено впервые в диссертационной работе Е.Л. Волковой. При этом были получены сравнительные данные о действии двух газовых медиаторов на эритроциты у здоровых лиц, в физиологических условиях и при артериальной гипертензии и избыточной массе тела. Результаты исследования микрореологии интактных эритроцитов дополнены опытами с тенями эритроцитов, что позволяет автору диссертации уточнить механизмы влияний ГТ и структуры клетки, которые более выражены, изменяются в этих микромеханических условиях. Таким образом, автором диссертации, впервые показаны общие тенденции клеточных реакций эритроцитов в ответ на действие данных соединений в норме и при патологии. Впервые исследовано действие субстратов синтеза газовых медиаторов – L-аргинина и L-цистеина на микрореологические характеристики эритроцитов и установлено их положительное влияние. Автором изучены механизмы сигнальных каскадов с участием сероводорода и оксида азота, установлено взаимодействие (кросс-общение) двух ГТ при реализации микрореологических ответов клеток на эти два ГТ. В работе показана роль растворимой гуанилатциклазы и кальцийзависимых калиевых мембранных каналов средней проводимости (каналов Гардоша) как наиболее вероятных молекулярных мишеней в эритроцитах при воздействии на клетки сероводорода и его взаимодействие с NO.

Обоснованность основных научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

При выполнении данного исследования автором диссертационной работы были использованы современные методы регистрации макро- и микрореологических показателей крови и эритроцитов, такие как определение

величину вязкости крови и влияющие на эффективность выполнения указанной функции крови. Отмечены возможности изменения микрореологических свойств эритроцитов, при стимуляции или ингибировании различных элементов сигнальных каскадов такими активными соединениями как ГТ и субстраты их эндогенного синтеза.

В главе материалы и методы подробно изложены использованные методики, описан дизайн исследования, приведены методы обработки цельной крови для получения суспензий эритроцитов, условия инкубирования клеток, при исследовании роли биологически-активных соединений в изменении микрореологии эритроцитов. Описан способ обработки эритроцитов для получения их теней. Изложены принципы измерения вязкости крови, плазмы и суспензий эритроцитов, а также регистрации агрегации и деформируемости эритроцитов. Указаны методы и способы статистической обработки данных исследования.

Главы «Результаты собственных исследований» и «Обсуждение результатов исследования» составляют основную часть текста диссертации соискателя. В их структуру включены такие разделы, как анализ реологических профилей в норме и при патологии, роль неньютоновости крови и ее влияние на транспортный потенциал крови. Анализ негативных изменений реологических параметров при артериальной гипертензии и избыточной массе тела. Далее рассматривается и анализируется эффекты влияния доноров газотрансмиттеров и субстратов их синтеза на деформируемость и агрегацию эритроцитов в исследуемых группах. Следующий аспект, представленный в исследовании – изучение механизмов сигнальной передачи при действии газовых медиаторов. Автор диссертации здесь рассмотрела роль ионных каналов и ферментов в формировании микрореологических клеточных ответов.

Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы на основе анализа полученных экспериментальных данных, и логично взаимосвязаны с поставленной целью и задачами исследования.

микрореологических характеристик эритроцитов и, следовательно, микрососудистой перфузии тканей, но могут быть использовано в дополнение профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на улучшение газотранспортной функции крови и процессов микроциркуляции через изменение деформируемости клеток при патологических процессах, а также при подготовке к использованию донорских эритроцитов при переливаниях крови.

Необходимо подчеркнуть, как теоретическое так практическое значение разработанных моделей регрессионного однофакторного анализа, направленного на оценку вклада деформируемости эритроцитов в текучесть цельной крови и эффективности выполнения ею интегративной роли функций организма.

Характеристика диссертационной работы

Структура диссертации носит общепринятый план, включает следующие разделы: «Оглавление», «Перечень условных обозначений», «Введение», «Обзор литературы», «Организация и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования» «Выводы» и «Список литературы». Работа изложена на 161 странице машинописного текста, включает 29 таблиц и 56 рисунков. Список литературы содержит 254 источника, из которых 45 отечественных и 209 зарубежных источника.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель, задачи и положения, выносимые на защиту, указана новизна, практическая и теоретическая значимость полученных данных исследования.

Обзор литературы отличает структурированный подход к анализу выбранной научной проблематики. Описаны современные представления о неньютоновском поведении крови, как тиксотропной жидкости, степенного закона и ее связи с эффективностью доставки кислорода в тканевые микрорайоны. В этой связи рассмотрены основные факторы, определяющие

агрегации эритроцитов, регистрация деформируемости эритроцитов и их восстановленных теней с использованием проточной микрокамеры, вискозиметрия цельной крови, плазмы и суспензии эритроцитов при разных скоростях и напряжениях сдвига от низких (неньютоновских) до высоких (ньютоновских) величин.

Примененные методы исследования, достаточные объемы выборочных переменных, в каждой серии исследования, корректные экспериментальные модели, статистическая обработка, соответствующая особенностям работы и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы Волковой Е.Л. достоверными, а выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованными. Использование автором достаточно большого количества отечественных и зарубежных литературных источников, указывает на глубокое понимание выбранной для диссертационного исследования важной научной проблемы.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Ценность диссертационного исследования Волковой Е.Л. заключается в комплексном анализе процессов передачи сигналов при помощи молекул оксида азота и сероводорода, протекающих в эритроцитах, в результате которых наблюдаются положительные изменения микромеханических свойств мембран эритроцитов. Несмотря на возрастающий интерес исследователей к газотрансмиттерам, представления о механизмах регуляции, происходящих с их участием в красных клетках крови, еще не до конца сформированы, особенно в отношении микрореологических реакций эритроцитов на действие сероводорода. С другой стороны, в диссертационной работе Е.Л. Волковой впервые определены роль Гардош-каналов (кальцийзависимых калиевых каналов средней проводимости), проанализирована возможная роль АТФ-зависимых калиевых каналов в регуляции микрореологии эритроцитов, с участием сероводорода.

Результаты диссертационного исследования имеют не только фундаментальное значение для понимания механизмов регуляции

Содержание автореферата соответствует основным разделам диссертации, позволяет получить полное представление о дизайне исследования, объеме выполненных работ, актуальности и научной новизне выбранной научной проблемы, степени достоверности полученных результатов, теоретическом и практическом значении выполненного исследования.

Подтверждение опубликования результатов диссертации в научных изданиях

Научные положения диссертационного исследования Волковой Е.Л. полностью отражены в 3 статьях в изданиях, индексируемых Scopus, 2 статьях, в журналах, рекомендованных ВАК России, 2 статьях, в журналах медико-биологического профиля, индексирующихся в РИНЦ и 16 тезисах и материалах конференций российского и международного уровней.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Волковой Е.Л. могут быть использованы при преподавании лекционных курсов по физиологии и патофизиологии в вузах биологического и медицинского профилей. Кроме того, результаты научной работы имеют фундаментальное значение, поскольку содержат новые сведения о роли газовых медиаторов в регуляции микрокровотока. Практическая значимость результатов исследования заключается в возможности использования доноров газовых медиаторов и лекарственных препаратов, выпускаемых на их основе, для коррекции микрореологических свойств эритроцитов, с целью повышения текучести цельной крови и снижению степени неньютоновости в условиях патологии.

Замечания по диссертационной работе

1. Все ли результаты исследования, объединенные в группы выборочных переменных, подчинялись закону нормального распределения?
2. В научной литературе хорошо описаны лекарственные препараты, реализующие свое действие за счет выделения NO в клеточную среду и

обладающие вазодилатирующим действием. Существуют ли аналогичные по механизму препараты, основанные на высвобождении сероводорода?

3. При анализе механизмов действия газотрансмиттеров на микрореологические реакции эритроцитов отмечается, что основной мишенью для оксида азота (NO), а также, вероятно, для сероводорода (H₂S) служит растворимая гуанилатциклаза. Вместе с тем, восстановленные «тени» эритроцитов демонстрируют сопоставимые с интактными клетками ответы на воздействие газотрансмиттеров. Как Вы можете это объяснить?

Что касается текста диссертации и автореферата, то встречающиеся небольшие погрешности в оформлении и ошибки не портят общего хорошего впечатления о диссертационной работе Е.Л. Волковой.

Заключение

Диссертация Волковой Елены Леонидовны на тему «Механизмы действия доноров оксида азота и сероводорода и субстратов их синтеза на микрореологические характеристики эритроцитов в норме и при патологии», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей задачи исследовать макро- и микрореологические характеристики крови и эритроцитов, а также оценить их вклад в текучесть крови и ее транспортный потенциал у здоровых людей, лиц с артериальной гипертонией и лиц избыточной массой тела, исследовать у них микрореологические изменения эритроцитов под влиянием доноров газотрансмиттеров и субстратов их синтеза, а также исследовать реализующиеся при этом внутриклеточные молекулярные сигнальные каскады, что имеет большое значение для физиологии и медицины.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Волковой Е.Л. соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013

года № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а автор диссертационного исследования Волкова Е.Л. заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, протокол № 15 от 13 апреля 2026

Профессор кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, д.м.н. (14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология), доцент



Л.В.Науменко

«17» апреля 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Науменко Л.В. заверяю:
ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
к.м.н., доцент



О.С.Емельянова

«17» апреля 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 400066, Российская Федерация, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
Телефон: (8442) 38-50-05
E-mail: post@volgmed.ru
Сайт: <https://www.volgmed.ru/>