

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Любови Евгеньевны Блажевич «Роль тучных клеток и нейронов интрамуральных ганглиев в сокращении гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология в Диссертационный совет по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 002.020.01 при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Выяснение механизмов нейроиммунного взаимодействия, в частности механизмов взаимодействия тучных клеток и нейронов интрамуральных ганглиев является одной из фундаментальных проблем физиологии. Как известно, в различных тканях и органах, включая кожу, слизистую оболочку кишечника, твердую мозговую оболочку, воздухоносные пути, тучные клетки располагаются вблизи терминалей аксонов нейронов автономной нервной системы. Нейромедиаторы, выделяющиеся из этих терминалей активируют тучные клетки, вызывая их дегрануляцию и выделение разнообразных биологически активных веществ, которые в свою очередь влияют на нервные окончания и нейроны интрамуральной нервной системы. Выделяются, в частности, триптаза, которая действует на рецепторы нейронов, активируемые протеиназами, фактор некроза опухолей, многочисленные факторы роста, серотонин, гистамин, аденозин и многие другие. Эффекты этих веществ многообразны. Действуя на нервные окончания, нейроны интрамуральной нервной системы, а также непосредственно на гладкомышечные клетки, медиаторы, выделяемые тучными клетками, вызывают изменения двигательной активности гладкомышечных клеток. В респираторном тракте эти изменения проявляются в процессах бронхоконстрикции и бронходилатации. Таким образом, очевидно, что изучение механизмов взаимодействия тучных клеток и нейронов интрамуральной нервной системы имеет большое значение для понимания процессов, управляющих активностью гладкомышечной ткани, в том числе в воздухоносных путях. Эти механизмы сложны и к настоящему времени изучены явно недостаточно, поэтому тему диссертационного исследования Л.И.Блажевич следует признать весьма актуальной с теоретической точки зрения. Тема исследования, несомненно, актуальна и с практической точки зрения, поскольку нарушения нейроиммунного взаимодействия на уровне воздухоносных путей, вызванные, в частности первичными и вторичными поллютантами, играют важную роль в патогенезе таких заболеваний как ХОБЛ и бронхиальная астма.

Целью исследования явилось изучение механизмов взаимодействия тучных клеток и нейронов интрамуральных ганглиев, и их влияния на двигательную активность гладкомышечной ткани воздухоносных путей, в условиях моделирующих воздействие поллютантов.

Научная новизна проведенного исследования состоит в том, что впервые было проведено комплексное экспериментальное исследование, посвященное моделированию влияния поллютантов, вызывающих активацию элементов иммунной и нервной системы, локализованных в пределах воздухоносных путей, на сократительную активность гладкомышечной ткани. При этом выявлено несколько возможных путей реализации этих влияний, том числе через активацию тучных клеток, выделяющих гистамин, через С-волокна, выделяющие тахикинины. Кроме того, воздействие на стреч-рецепторы включало рефлекторные дуги, замыкающиеся в пределах интрамуральной нервной системы. Показано и прямое воздействие аденозина на гладкие мышцы.

Объем диссертации составляет 125 страниц машинописного текста, она содержит 38 рисунков и одну таблицу. Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, главы, содержащей результаты исследования, главы, посвященной обсуждению полученных результатов, заключения, выводов и списка цитированных литературных источников. Список литературы содержит ссылки на 143 источника.

Введение к диссертации написано ясно, лаконично, содержит общую характеристику проблемы, на решение которой направлено исследование. В нем четко определена цель и поставлены задачи, исследования, кратко характеризуется его объект и использованные методы. Обосновывается научная новизна полученных результатов, их теоретическое и практическое значение. Приводятся сведения об апробации работы, формулируются основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1, обзор литературы, содержит достаточный объем сведений, имеющих отношение к предмету диссертации. Автором последовательно рассматриваются структурно-функциональная организация нижних дыхательных путей, в том числе их иннервация; состав нейронов интрамуральной нервной системы трахеи и бронхов, а также образуемый этими нейронами функциональный модуль. Достаточно внимания уделено тучным клеткам. Рассмотрены многочисленные рецепторы этих клеток, состав секреторных гранул и механизмы дегрануляции. Приведены современные данные о механизмах взаимодействия тучных клеток с нейронами интрамуральной нервной системы и гладкомышечными клетками. Литературный обзор в целом свидетельствует о хорошей эрудиции автора в избранной им области экспериментальных исследований.

Глава 2 посвящена методам исследования, которые описаны достаточно полно и корректно, их описание не оставляет сомнений в том, что они вполне адекватны поставленным задачам.

Глава 3 представляет собой наибольшую по объёму и самую важную часть диссертации, она содержит результаты хорошо спланированных и тщательно выполненных экспериментов. Ее содержание свидетельствует о том, что автор работы последовательно и даже педантично решает поставленные задачи и в конечном итоге достигает цели своего исследования. Глава состоит из четырёх разделов, в каждом из которых описываются результаты нескольких серий экспериментов. Так, в разделе 3.1 рассматриваются влияние электрической стимуляции, аденозина и капсаицина на сократительную активность гладкой мышцы трахеи и бронхов, в том числе активность аденозина при блокаде активности С-волокон высокими дозами капсаицина, а также в условиях одновременной блокады С-волокон и тучных клеток. Последнее достигалось применением капсаицина и кромогликата натрия, препарата, который препятствует дегрануляции тучных клеток. Раздел 3.2 посвящен результатам экспериментов, в которых выясняется роль простагландинов, выделяемых эпителием воздухоносных путей в реализации сократительных эффектов, описанных в разделе 3.1. Результаты исследования роли гистаминовых рецепторов в реализации изучаемых эффектов излагаются в разделе 3.3. Наконец, в разделе 3.4 описаны результаты экспериментов, в которых автор исследует роль С-волокон, тучных клеток и нервно-мышечной передачи в реализации реакции гладкомышечной ткани на капсаицин и аденозин, комбинируя разнонаправленные экспериментальные воздействия на тучные клетки, С-волокна, нервно-мышечную передачу и эпителий. Экспериментальные данные подвергнуты адекватной статистической обработке и их достоверность не вызывает сомнений.

Глава 4 содержит последовательное обсуждение полученных результатов, начиная с эффектов аденозина и капсаицина на сократительную активность препаратов гладкой мышцы. Обсуждается роль простагландинов, гистамина в реализации этих эффектов, а также взаимодействие С-волокон, тучных клеток и нервно-мышечной передачи в реакции гладкой мышцы на экспериментальные воздействия. Обсуждение полученных результатов сделано грамотно, с привлечением достаточного количества литературных источников.

В заключении автор сжато резюмирует полученные результаты.

Выводы сформулированы корректно, они полностью основаны на результатах экспериментального исследования.

Основное замечание, которое следует сделать после ознакомления с диссертацией, состоит в том, что автор недостаточно хорошо знаком с русской физиологической терминологией, а также плохо владеет научным стилем русского литературного языка. В тексте неоднократно встречаются термины вроде «нейропередача», «вольтаж-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы», «лиганд-вентильный катионный канал», которые являются несомненными кальками с английского. Иногда автор неправильно использует и русскую терминологию, применяя неудачные выражения, например: «В зависимости от *стимулятора* реакция тучных клеток может быть одно- или двухфазной» (с. 28), «Когда тучные клетки дегранулируют в ответ на раздражитель, *миоциты отвечают раздражением*» (с. 41), «Тучные клетки могут *вступить в адгезию* к гладкой мышце» (с. 40) и другие. Смысл некоторых выражений просто непонятен. Например, последняя фраза диссертации звучит так: «Таким образом, исследование является законченным результатом диссертационной работы» (с.111). Есть некоторые претензии и к композиции работы. В частности, рецепторы аденозина почему-то рассматриваются дважды: в разделе 1.4.1 на с. 23-25, а затем в разделе 1.4.3 на с. 35. На мой взгляд, учитывая солидный объём экспериментальных данных, было бы гораздо удобнее для автора и для читателя, не выделять обсуждение в отдельную главу, а обсуждать результаты экспериментов по разделам, выделив их в отдельные главы и расширив заключение.

Есть некоторые замечания и по оформлению работы. Неудачно, на мой взгляд, оформлена Таблица 1, поэтому смысл её понятен не сразу. Имеются повторы, пропущенные слова, и опечатки. Так, фраза: «При IgE-зависимой активации антиген должен соединиться, по крайней мере, с двумя молекулами IgE на поверхности тучной клетки, поэтому антигены, несущие один участок связывания с антителом, не активируют тучные клетки», повторяется дважды (с. 22). При цитировании литературных источников автор то указывает инициалы авторов, то не указывает их; то заключает ссылки в круглые скобки, то не заключает. Не везде выдержан одинаковый размер шрифтов и величина межстрочных интервалов. Разумеется, эти замечания носят в основном редакторский или даже корректорский характер.

Наконец, хотелось бы получить ответы на несколько вопросов:

1. Какие конкретно литературные данные послужили основанием для выбора именно капсаицина и аденозина в качестве веществ, моделирующих влияние неблагоприятных факторов внешней среды на взаимодействие тучных клеток и нейронов?
2. Каким образом были установлены параметры раздражения изолированных препаратов меня которые можно добиться, по утверждению автора, раздражения преганглионарных нервов, постганглионарных нервов или непосредственно мышц?

3. Что собственно имеет в виду автор, говоря о пре- и постганглионарных нервах, которые раздражаются при стимуляции *изолированных* препаратов трахеи бронхов?

Несмотря на сделанные выше замечания, содержание рукописи диссертации и автореферата свидетельствует о том, что диссертация Л.Е. Блажевич «Роль тучных клеток и нейронов интрамуральных ганглиев в сокращении гладкой мускулатуры и трахеи и бронхов крысы» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития биологии и медицины. Работа обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствует о личном вкладе автора в науку. Основные результаты работы отражены в 10 публикациях, среди которых 4 публикации в журналах, входящих в действующий Перечень ведущих рецензируемых научных журналов (ВАК РФ). Материалы диссертации прошли апробацию на ряде международных и всероссийских конференций.

Считаю, что диссертация «Роль тучных клеток и нейронов интрамуральных ганглиев в сокращении гладкой мускулатуры и трахеи и бронхов крысы», соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Любовь Евгеньевна Блажевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Профессор кафедры анатомии и физиологии человека и животных Российского государственного педагогического университета им. А.И.Герцена, доктор биологических наук, профессор



В.Г. Александров

08 апреля 2016г.

Александров Вячеслав Георгиевич

Контактная информация:

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, д. 48.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Российский государственный педагогический университет им. А.И.Герцена»

Раб. тел. +7(812)314-4615

E-mail: vg\_aleks@yahoo.com

РГПУ им. А.И. Герцена

подпись *В.Г. Александров*

удостоверяю «08» апреля 2016г.

Отдел персонала

управления кадров и социальной работы



подпись *О.И. Гайдай*  
 ведущий документовед  
 отдела персонала

О.И. Гайдай