

## ОТЗЫВ

### официального оппонента на диссертацию

Меркурьева Владимира Александровича

### “МЕХАНИЗМЫ МОДУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА -1БЕТА НА МЕХАНОРЕЦЕПТОРНЫЙ КОНТУР РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ”,

Представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 03.03.01 – физиология

**Актуальность.** Диссертация В.А. Меркурьева является экспериментальным научным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне. Оно посвящено решению важной фундаментальной проблемы как физиологии в целом, так и физиологии дыхания в частности - изучению участия нейроиммунных механизмов в рефлекторной регуляции дыхательного ритма и паттерна дыхания. В основе работы лежит исследование влияния повышенного церебрального и системного уровня ключевого провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  на классические рефлексы Геринга-Брейера, которые являются важным рефлекторным механизмом, обеспечивающим саморегуляцию дыхания и формирование наиболее оптимального с энергетической точки зрения соотношения частоты и глубины дыхания. Исследование физиологических механизмов модуляции этой объемно-зависимой обратной связи в системе дыхания имеет фундаментальное значение и необходимо для формирования целостного представления о центральных механизмах респираторного контроля.

Актуальность выполненного исследования определяется также тем фактом, что резкое повышение в организме уровня провоспалительных цитокинов происходит при инфекционных и воспалительных заболеваниях, при увеличении нагрузки на дыхательную систему, при гипоксии, различных видах стресса и многих других патологических состояниях. При этом наблюдаются и различные нарушения со стороны системы внешнего дыхания. Известно, что одними из первых симптомов, предшествующих развитию полиорганной недостаточности при сепсисе, являются нарушения в работе кардиореспираторной системы. Инфекционные заболевания у детей младшего возраста часто усугубляют нерегулярность дыхания и способствуют возникновению опасных эпизодов апноэ. Поэтому исследование роли гиперцитокинемии в регуляции функции дыхания имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют прямые экспериментальные данные относительно влияния повышенного церебрального и системного уровня провоспалительных цитокинов на базовые рефлекторные механизмы, участвующие в регуляции вентиляционной функции легких. Изменение силы этих рефлексов, может быть важным фактором, определяющим состояние

функции дыхания при развитии патологических состояний, сопровождающихся воспалительными процессами.

**Структура диссертации.** Общий объем работы – 135 страниц, состоит из введения, обзора литературы, описания объекта и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов и списка литературы. Работа содержит таблицы, хорошо иллюстрирована. Список литературы включает 250 источников.

Изложение диссертационного материала является логичным и последовательным. Во введении убедительно доказана актуальность выбора темы исследования, четко сформулированы цели, задачи и положения, выносимые на защиту, отмечена научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе диссертации представлен обзор литературы по исследуемой теме. В ней автор обобщает имеющиеся литературные данные, отражающие современное состояние знаний о физиологических механизмах регуляции дыхательной функции, дает общую характеристику и классификацию цитокинов и их рецепторов, анализирует современные представления об участии цитокинов в регуляции физиологических функций.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования. Это пневмотахографический метод регистрации объемно-временных параметров дыхания, баллонографический метод регистрации внутригрудного давления, регистрация электромиограммы диафрагмы, стереотаксический метод локальных микроинъекций биологически активных веществ в желудочки мозга.

Результаты собственных экспериментальных исследований представлены в пяти главах (главы 3 - 7). В каждой главе после описания результатов приведено их обсуждение, дано краткое заключение. Следует отметить также, что в начале каждой главы дается четкая постановка задачи. Полученные данные хорошо проиллюстрированы графиками, гистограммами, таблицами. Достоверность результатов исследования подтверждается статистической обработкой первичных данных.

Результаты третьей главы показывают, что повышение как системного, так и церебрального уровня ИЛ-1 $\beta$  оказывает влияние на объемно-временные параметры дыхания, вызывая увеличение частоты дыхания, дыхательного объема и минутного объема дыхания. Установлено, что одновременно с изменением объемно-временных параметров наблюдается усиление центральной инспираторной активности, а также

электрической активности диафрагмы, что свидетельствует о влиянии ИЛ-1 $\beta$  на центральные механизмы регуляции паттерна дыхания.

В четвертой главе представлены результаты, показывающие, что участие ИЛ-1 $\beta$  в механорецепторном контроле дыхания осуществляется посредством модуляции объемно-зависимой обратной связи, что выражается в усилении инспираторно-тормозящего и экспираторно-облегчающего рефлексов Геринга-Брейера.

Пятая глава диссертации посвящена исследованию роли простагландинов в реализации респираторных эффектов ИЛ-1 $\beta$ . Установлено, что влияние ИЛ-1 $\beta$  на паттерн дыхания и рефлексы Геринга-Брейера не проявляются на фоне ингибирования циклооксигеназной активности, свидетельствуя о том, что в основе модулирующих влияний провоспалительных цитокинов на рефлекторный контроль дыхания лежит усиление синтеза простагландинов.

Результаты шестой и седьмой главы указывают на вовлечение не только циклооксигеназных, но и NO-ергических механизмов в реализацию влияний ИЛ-1 $\beta$  на объемно-зависимую обратную связь и позволяют предполагать, что одним из дополнительных механизмов влияния ИЛ-1 $\beta$  на паттерн дыхания и инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера является усиление глутаматергической передачи, вызванное увеличением синтеза оксида азота клетками цереброваскулярного эндотелия.

В главе «Заключение» проводится обобщение результатов проведенного исследования, подчеркивается их приоритетность. Сделанные автором выводы обоснованы и логичны, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту. Автореферат отражает основные положения диссертации.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.** Достоверность результатов исследования не подвергается сомнению и определяется адекватностью использования методов исследования и статистического анализа.

Задачи исследования сформулированы корректно и соответствуют цели работы. Обоснованность научных положений диссертационной работы В.А. Меркурьева доказана путем анализа достаточного количества фактических данных.

Выводы обоснованы полученными результатами и отражают суть данной работы.

**Научно-практическая ценность и новизна результатов работы.** В результате проведенного диссертационного исследования получены новые данные о роли нейроиммунных взаимодействий в регуляции функции внешнего дыхания. Впервые установлено, что повышение системного и/или церебрального уровня ИЛ-1 $\beta$  влияет

не только на параметры паттерна дыхания, но и на базовые рефлекторные механизмы, лежащие в основе реализации механорецепторной объемно-зависимой обратной связи в системе дыхания. Это доказывает, что системное воспаление может оказывать влияние на висцеральные функции посредством модуляции их рефлекторной активности. В работе впервые получены прямые экспериментальные факты, указывающие на то, что в основе модулирующих влияний провоспалительных цитокинов на центральные механизмы механорефлекторного контроля дыхания лежит активация циклооксигеназных и NO-синтазных путей, что свидетельствует об участии простаноидзависимых и нитрических механизмов в реализации обнаруженных эффектов ИЛ-1β. Получены новые данные, подтверждающие, что провоспалительные цитокины могут модулировать активность возбуждающих глутаматергических механизмов в центральной нервной системе. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в лекционных курсах по нейрофизиологии и физиологии висцеральных систем, а также рекомендованы к дальнейшему использованию в научно-исследовательской деятельности специалистов, занимающихся вопросами организации дыхательной функции, нейрохимическими аспектами регуляции дыхания. Кроме того, результаты исследования могут (и несомненно должны) учитываться при разработке методик восстановления нарушенной ритмической активности дыхательного центра и методов терапии респираторной дисфункции в условиях гиперцитокинемии, а также на этапах ранней реабилитации таких пациентов.

Вместе с тем, несмотря на общее положительное впечатление от диссертации В.А. Меркурьева и её бесспорную теоретическую значимость, при знакомстве с ней возникают следующие замечания и вопросы:

1. Заключительная глава относительно вовлеченности глутаматергических механизмов в эффекты цитокинов на дыхательный паттерн (точнее их модуляции предварительным введением ИЛ-1β) выглядит несколько поверхностно по представленным данным, и очень обще в плане обсуждения возможных физиологических механизмов этих влияний.

2. Согласно методике животному вводили 10 мкл раствора, содержащего 500 нг ИЛ-1β. Не будет ли данная концентрация вещества слишком высока для крысы при исследовании воспалительных процессов?

3. Известно, что в регуляции дыхания принимают участие не только механо-, но и хеморецепторы. Были ли проведены серии экспериментов, в которых исследовалось влияние ИЛ-1β на хеморецепторный контур регуляции дыхания?

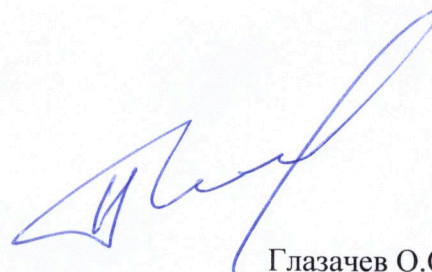
Сделанные замечания не снижают положительной оценки диссертации и могут быть устранены при финальном редактировании работы,

Основные результаты исследования опубликованы в 26 работах, в том числе 7 публикаций – в рецензируемых журналах, согласно перечню ВАК России. Основные материалы также доложены и обсуждены на большом количестве конференций, что позволило хорошо ознакомить с ними широкий круг научной общественности.

#### Заключение.

Таким образом, диссертация В.А.Меркурьева «Механизмы модулирующего влияния интерлейкина-1бета на механорецепторный контур регуляции дыхания» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком научно-методическом уровне, в которой решается актуальная фундаментально-прикладная задача по исследованию нейроиммунных механизмов регуляции дыхания, имеющая важное значение для физиологии. По своей актуальности, новизне, научной и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Меркурьев В.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Профессор кафедры нормальной физиологии  
ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук по специальности 03.03.01,  
профессор



Глазачев О.С.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

Телефон: +7(916)-115-57-29;

e-mail: [glazachev@mail.ru](mailto:glazachev@mail.ru)

