

## 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

Диссертация Владимира Александровича Меркурьева посвящена исследованию влияния цитокинов на саморегуляцию дыхания и вносит значимый вклад в изучение механизмов взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции вегетативных функций организма.

**Актуальность** проведенного Владимиром Александровичем исследования не вызывает сомнений. Не смотря на то, что первые работы И. Брейера и Э. Геринга по изучению влияния растяжения легких на частоту и глубину дыхания датируются 1868 годом, исследование закономерностей функционирования механорецепторного контура саморегуляции дыхания при различных состояниях организма является одной из фундаментальных проблем современной физиологии дыхания. Изучение роли цитокинов в механизмах регуляции вегетативных функций организма является одним из современных направлений развития физиологии висцеральных систем. Цитокины, участвуя в синаптическом и несинаптическом межклеточном взаимодействии, способны изменять функциональное состояние нервных клеток и влиять на работу контролирующих дыхание нейронных сетей.

В представленной работе исследованы механизмы влияния Интерлейкина-1бета на реализацию инспираторно-тормозящего (прекращение вдоха при раздувании легких на вдохе) и экспираторно-облегчающего (задерживание наступления следующего вдоха при раздувании легких на выдохе) рефлексов Геринга-Брейера.

Интерлейкин-1бета является одним из основных белков острой фазы, участвующим в реализации как неспецифических, так и специфических механизмов острой воспалительной реакции. Известно, что в центральной нервной системе Интерлейкин-1бета способен модулировать активность возбуждающих глутаматергических механизмов. Поскольку глутамат является медиатором в синапсах, обеспечивающих передачу афферентной информации от медленноадаптирующихся рецепторов растяжения легких к нейронам дыхательного центра, можно предположить, что Интерлейкин-1бета способен влиять на реализацию рефлекса Геринга-Брейера. В связи с этим автор поставил перед собой следующую цель.

**Цель работы:** Исследование нейроиммунных механизмов участвующих в механорецепторном контроле дыхания.

Для достижения поставленной цели был определен ряд задач: исследовать влияния повышенного системного и церебрального уровня Интерлейкина-1бета на паттерн спонтанно дыхания крыс, на реализацию инспираторно-тормозящего и экспираторно-облегчающего рефлексов Геринга-Брейера, а также, определить роль циклооксигеназных, простаноид-зависимых и нитрергических механизмов в реализации влияния ИЛ-1бета на паттерн дыхания и рефлекс Геринга-Брейера.

#### **Научная новизна полученных результатов.**

В работе впервые получены экспериментальные доказательства участия нейро-иммунных механизмов в рефлексорном контроле дыхания. Впервые установлено, что повышение системного или церебрального уровня Интерлейкина-1бета вызывает увеличение центральной инспираторной активности и приводит к изменению силы инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера. Впервые показано, что усиление рефлексов Геринга-Брейера, вызываемое повышением системного уровня Интерлейкина-1бета, не проявляется на фоне ингибирования циклооксигеназной или NO-синтазной активности. Этот факт

свидетельствует о том, что в основе модулирующих влияний провоспалительных цитокинов на центральные механизмы механорефлекторного контроля дыхания лежит усиление синтеза простагландинов и оксида азота. Установлено, что одним из нейромедиаторных механизмов реализующих центральные влияния Интерлейкина-1бета на паттерн дыхания и рефлексы Геринга-Брейера является усиление глутаматергической передачи.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Результаты настоящей работы существенно расширяют и дополняют имеющиеся представления об участии иммунной системы в контроле висцеральных функций. Влияние повышенного системного и церебрального уровня Интерлейкина-1бета на паттерн спонтанного дыхания и на рефлексы Геринга-Брейера доказывает, что воздействие системного воспаления на висцеральные функции может быть результатом влияния провоспалительных цитокинов на рефлекторную регуляцию висцеральных функций. Доказано, что в реализации обнаруженных эффектов Интерлейкина-1бета участвуют простаноидзависимые и нитрергические механизмы.

Исследование влияния гиперцитокинемии на функцию дыхания имеет огромное практическое значение. Известно, что системный и церебральный уровень провоспалительных цитокинов резко возрастает у больных с острыми инфекционными и хроническими обструктивными заболеваниями легких, синдромом сонного апноэ, а также у здоровых людей при дыхании с добавочным инспираторным сопротивлением. Известно, что для системного воспаления сопровождающегося гиперцитокинемией среди прочих неспецифических симптомов общего тяжелого заболевания характерны серьезные нарушения функций дыхания и кровообращения. Именно кардиореспираторные нарушения являются одними из первых симптомов предшествующих развитию полиорганной недостаточности.

проанализировал достаточный объем современных и уже ставших классическими научных исследований в области механизмов саморегуляции дыхания.

Автореферат диссертации полностью отражает ее содержание.

**Апробация результатов.** Материалы диссертации достаточно полно опубликованы в 25 печатных работах, в том числе 7 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Тематика и статус научных конференций, на которых были представлены и доложены результаты диссертационного исследования, говорят о высоком уровне их апробации, признании специалистами и о личном вкладе автора в разработку данной проблемы.

**Замечания к работе.** Как и любой большой труд, работа В.А. Меркурьева не лишена некоторых недочетов и неясностей. Поэтому считаю возможным сделать ряд замечаний.

1. В Обзоре литературы встречаются ссылки на источники, отсутствующие в Списке литературы.

2. Из описания методов и результатов исследования не ясно, какое количество животных использовалось в каждой серии исследования.

3. Количество Интерлейкина-1бета (500 нг), вводимое животному массой 250-300 г., представляется завышенным.

4. В главах описания результатов исследования используются различные формы графического отображения материала, что осложняет его сравнительный анализ и понимание.

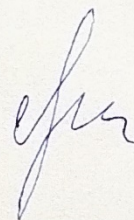
5. При обсуждении механизмов изменения паттерна спонтанного дыхания под влиянием Интерлейкина-1бета не уделено должного внимания возможному участию в этих реакциях артериальных хеморецепторов.

Сделанные замечания не снижают положительной оценки диссертации.

Диссертация Меркурьева Владимира Александровича «Механизмы модулирующего влияния интерлейкина-1бета на механорецепторный контур регуляции дыхания» является законченным научным исследованием, которое по критериям актуальности, научной новизны, обоснованности и достоверности положений, выдвигаемых на защиту, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней». Диссертант, Меркурьев Владимир Александрович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 физиология.

Доцент кафедры зоологии и физиологии  
ФГБОУ ВПО «Тверской государственный  
университет», кандидат биологических наук по  
специальности 03.00.13 физиология, доцент

24.03.2021



Миняева А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Тверской государственный университет»

Адрес: 170100, Тверская область, г. Тверь, ул. Желябова, д.33

Телефон: +7(915)-730-32-67

e-mail: minyaeva.av@tversu.ru

