

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии»
член-корреспондент РАН

С. Г. Морозов

« ____ » 26 МАР 2021 2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Владимира Александровича Меркурьева «Механизмы модулирующего влияния интерлейкина-1бета на механорецепторный контур регуляции дыхания» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «Физиология» - 03.03.01

Актуальность темы диссертационной работы

Проблема центральной регуляции дыхания является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной физиологии, которая привлекает пристальное внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей. Изучается нейрхимическая организация дыхательного центра, исследуется роль различных медиаторов и модуляторов в центральном контроле дыхания. В представленной диссертационной работе впервые в отечественной физиологии дыхания исследуется роль иммунной системы в центральных механизмах регуляции дыхания, влияние которой реализуется через действие цитокинов. В настоящее время предполагается, что цитокины могут опосредовать особую систему регуляции физиологических функций, действующую наряду с нервной и гормональной системами регуляции. Вместе с тем участие цитокинов в механизмах регуляции висцеральных функций, и в частности, дыхательной функции практически не изучено.

Диссертационное исследование, выполненное В.А. Меркурьевым, представляет интерес как с теоретической, так и с практической точки зрения. Его результаты способствуют развитию фундаментальных исследований, раскрывающих тонкие

механизмы регуляции функции дыхания, реализующиеся при участии иммунной системы. С другой стороны, изучение иммуно-зависимых механизмов регуляции физиологических функции организма представляет интерес для клиники иммунодефицитных состояний, для разработки новых терапевтических подходов к лечению болезней органов дыхания с применением лекарственных препаратов, оказывающих терапевтическое действие посредством влияния на иммунную систему. Все выше сказанное определяет несомненную актуальность выбранной темы диссертационного исследования, основной целью которого явилось изучение влияния провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на механорецепторные механизмы регуляции системы внешнего дыхания и выяснение роли простагландинов и оксида азота в реализации респираторных эффектов данного цитокина.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, описания основных экспериментальных методик, пяти глав, содержащих результаты собственных экспериментальных исследований и их обсуждения, общего заключения и списка литературы. Объем диссертации составляет 135 страниц печатного текста, включая 3 таблицы и 22 рисунка. Список цитируемой литературы содержит описание 250 источников, в том числе 195 зарубежных работ.

Изложение материала в диссертации является логичным и последовательным. Во **введении** автором убедительно показана актуальность выбора темы диссертационного исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования (5 задач) и положения, выносимые на защиту (4 положения), отмечена научная новизна и практическая значимость полученных результатов. В целом Введение грамотно структурировано, оформлено в соответствии с рекомендациями ГОСТа и позволяет в сжатой форме получить представление о содержании работы.

Первая глава диссертации представлена **обзором литературных данных** по исследуемой теме. В ней автор обобщает имеющиеся литературные данные, отражающие современное состояние знаний об основах и принципах регуляции дыхательной функции, дает общую характеристику и классификацию цитокинов и их рецепторов, анализирует современные представления об участии цитокинов в регуляции физиологических функций, подчеркивая их важную роль в обеспечении нейроиммунных взаимодействий.

Во второй главе описаны **материалы и методы исследования**. В работе использованы стандартные физиологические методики, которые применяются в современной физиологии дыхания: пневмотахографический метод регистрации объемно-временных параметров дыхания, баллонографический метод регистрации инспираторных колебаний внутригрудного давления, электромиографический метод регистрации активности диафрагмы, стереотаксичекый метод локальных микроинъекций биологически активных веществ в желудочки мозга.

Автором проведены острые эксперименты на 100 крысах линии Wistar, что дало совокупность данных вполне достаточных для диссертационного исследования.

Результаты собственных экспериментальных исследований представлены в пяти главах (главы 3 - 7). В каждой главе после описания результатов приведено их **обсуждение** и дано краткое заключение. Следует отметить четкую постановку задач в начале каждой главы. Полученные данные хорошо проиллюстрированы графиками, гистограммами, таблицами. Достоверность результатов исследования подтверждается статистической обработкой первичных данных, численностью выборок и не вызывает сомнений.

Впервые установлено, что повышение как системного, так и церебрального содержания важнейшего провоспалительного цитокина ИЛ-1 β вызывает изменение паттерна дыхания посредством модуляции рефлекторных механизмов, участвующих в его регуляции. Установлено, что ИЛ-1 β способен увеличивать вентиляцию легких, действуя на обе составляющие минутного объема дыхания – и на дыхательный объем, и на частоту дыхания. При этом наблюдается увеличение электрической активности диафрагмы и результирующей скорости инспираторного потока, что свидетельствует об усилении центральной инспираторной активности. Впервые показано, что экзогенное повышение системного и церебрального содержания ИЛ-1 β вызывает усиление рефлекса Геринга-Брейера, участвуя, таким образом, в механорецепторном контроле дыхания посредством модуляции объемно-зависимой обратной связи, обеспечивающей зависимость между глубиной и частотой дыхания. Результаты этой части исследований доказывают, что цитокины, выступая в ЦНС в качестве молекул-модуляторов, участвующих в межклеточном взаимодействии, могут влиять на состояние нейронных цепей центрального дыхательного механизма, изменяя тем самым силу дыхательных рефлексов и паттерн дыхания.

Вторая часть диссертационной работы посвящена описанию результатов, полученных при использовании метода ингибиторного анализа, который позволил оценить участие циклооксигеназных и NO-синтазных путей в реализации обнаруженных респираторных эффектов ИЛ-1 β . В результате было показано, что в основе модулирующих влияний провоспалительных цитокинов на паттерн дыхания и рефлекс Геринга-Брейера лежит усиление синтеза простагландинов и оксида азота, а также подтверждено предположение о том, что одним из нейромедиаторных механизмов, реализующих центральные влияния ИЛ-1 β на респираторную функцию, является усиление глутаматергической передачи. Описание результатов диссертационного исследования заканчивается общим заключением, в котором автору удалось чётко резюмировать и обобщить полученные данные.

Личный вклад автора

Автор лично осуществлял методическую подготовку экспериментов и их проведение, обработку полученных данных и подготовку докладов и публикаций по результатам диссертационного исследования.

Судя по количеству публикаций в рецензируемых высокорейтинговых журналах (7 научных статей) и выступлениях на конференциях (18 тезисов), личный вклад В.А. Меркурьева в подготовку диссертации заслуживает высокой оценки.

Новизна полученных результатов и выводов

Выполнение представленного диссертационного исследования позволило впервые получить прямые экспериментальные данные, доказывающие участие провоспалительных цитокинов в механорефлекторных механизмах регуляции дыхания и выявить нейромедиаторные механизмы реализации респираторных эффектов цитокинов, что дает возможность оценить место и значение цитокиновой системы (наряду с нервной и гормональной) в регуляции функции дыхания.

Научно-практическое значение работы

Полученные результаты обеспечивают основу для прогнозирования возможных нарушений в системе внешнего дыхания при эндогенном повышении уровня провоспалительных цитокинов в организме, ведущим к развитию цитокинового шторма.

Корректность **выводов** не вызывает сомнений, они сделаны в строгом соответствии с полученными результатами, ясно сформулированы и соответствуют

положениям, выносимым на защиту. В целом, результаты, полученные автором, следует квалифицировать как новые знания в области физиологии механизмов регуляции дыхания.

Результаты исследования опубликованы в 25 научных работах, из них 7 в ведущих рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также в изданиях, входящих в базы Scopus и Web of Science. Основные материалы доложены и обсуждены на большом количестве конференций, что позволило хорошо ознакомить с ними широкий круг научной общественности.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Замечания и вопросы

Вместе с общим положительным впечатлением от диссертации В.А. Меркурьева хотелось бы уточнить, почему в качестве исследуемого вещества был использован ИЛ-1 β , а не ИЛ-6, который активно применяется в исследованиях на моделях воспаления различных систем.

Результаты данной диссертационной работы могут быть рекомендованы к дальнейшему использованию в научно-исследовательской деятельности специалистов, занимающихся вопросами организации дыхательной функции, нейрохимическими аспектами регуляции дыхания. Полученные экспериментальные данные рекомендуется также использовать в учебном процессе при преподавании физиологии на биологических и медицинских факультетах университетов. Кроме того, учитывая, что цитокины входят в состав новых лекарственных препаратов – иммуномодуляторов, результаты настоящего исследования помогут выявлять возможные побочные эффекты, возникающие при применении этих препаратов.

Заключение

В целом, диссертационная работа Владимира Александровича Меркурьева «Механизмы модулирующего влияния интерлейкина-1 β на механорецепторный контур регуляции дыхания» по своей актуальности, новизне и практической значимости является завершённым научно-квалификационным трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком методическом уровне и полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 - физиология.

Отзыв рассмотрен и обсужден 26 марта 2021г. (Протокол №1) на
внутрилабораторной научной конференции лабораторией общей патологии кардио-
респираторной системы (и.о.зав.лаб. д.б.н. И.А. Тараканов).

« 26» марта 2021 г.

Главный научный сотрудник, и.о. зав. лаборатории
общей патологии кардио-респираторной системы
ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»
Адрес: Россия, 125315 г.Москва, Балтийская ул, 8

Тараканов Игорь Анатольевич
доктор биологических наук,
специальность 14.03.03- патологическая физиология

E-mail: niopp@mail.ru
Тел.:+7(499)151-17-56

