

## ОТЗЫВ

официального оппонента

Ерофеева Николай Павловича, профессора, доктора медицинских наук,

профессора кафедры физиологии Медицинского института

Санкт-Петербургского государственного университета

на диссертацию Нечайкиной Ольга Валерьевны

«Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 1.5.5 – «Физиология человека и животных» в диссертационный совет

24.1.137.01 по защите кандидатских и докторских диссертаций при ФГБУН

Институт физиологии им. И.П. Павлова при РАН

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Появляется всё больше экспериментальных данных, которые показывают, что лимфоотток - это не просто пассивный и автоматический процесс, а представляет собой сложную систему взаимодействия специализированных эндотелиальных и мышечных клеток, которые не только могут координировать стратегию активного сокращения сосудов для обеспечения лимфооттока и продвижения лимфы, но и могут активно реагировать на локальные химические стимулы, чтобы оптимизировать лимфоотток в режиме реального времени. Несмотря на то, что в мире не иссякает интерес к научным исследованиям физиологии молекулярных механизмов и стимулов, которые могут усиливать естественную лимфатическую циркуляцию, и применять их для разработки новых лекарств, в нашей стране эта область исследований отстает от большого количества данных и моделирования, касающихся физиологического описания действия стрессорных химических и физических факторов, связанных с лимфодренажем и продвижением лимфы. Вышесказанное определяет теоретическую и практическую значимость рецензируемой мною работы и заполняет нишу отсутствующих по этой проблеме знаний.

Лимфатическая система подвержена существенному влиянию регуляторных систем организма, поэтому изучение внутреннего и внешнего контроля спонтанной сократительной активности лимфатических сосудов остается актуальной задачей ученых-физиологов. Основные функции лимфатической системы, такие как резорбтивная (дренажная), транспортная и защитная (иммунная) направлены на поддержание гомеостаза организма при действии различных стрессорных факторов. В ряду регуляторных механизмов, обеспечивающих стрессоустойчивость организма,

существенная роль принадлежит эндогенной опиоидной системе. Благодаря установленным антиульцерогенному, нейро- и кардиопротективному эффектам, а также участию в модуляции уровня гормонов стресса эндогенную опиоидную систему относят к стресс-лимитирующим системам. Поскольку функционирование, как лимфатической системы, так и эндогенной опиоидной системы при действии стрессорных факторов изменяется, изучение их совместного функционирования в условиях стресса представляется актуальным. В этом контексте данные о моторике лимфатических сосудов в условиях стресса единичны или вовсе отсутствуют. В связи с этим, исследование действия эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов является актуальной задачей, а изучение влияния опиоидного пептида  $\beta$ -эндорфина в условиях физической нагрузки, которую расценивают как стрессорный фактор, предполагает практическое применение полученных данных.

Выполненная диссертационная работа внесла весомый вклад в целостное понимание взаимодействия лимфатического русла и эндогенной опиоидной системы в адаптации организма к стрессорным воздействиям.

#### **Степень обоснованности основных положений и выводов**

Соискателем была поставлена цель – изучить сократительную функцию лимфатических сосудов при действии эндогенных опиоидов, механизмы их действия на лимфангионы в норме и после воздействия стрессового фактора – интенсивной физической нагрузки.

Примененный автором современный арсенал методов исследования сократительной активности изолированных лимфатических сосудов в изометрических условиях (*ex vivo*) с использованием многоканального проволочного миографа Multi Wire Myograph System, а также модель нагрузочного тестирования (бег на тредбане) в качестве стресс-фактора позволили О. Нечайкиной в конкретных экспериментах подтвердить выдвинутую цель и задачи научного исследования

Статистическая обработка проведена корректно, что делает полученные выводы обоснованными. Положения, выносимые на защиту, сформулированы ясно и обоснованы экспериментальными результатами исследования.

#### **Научная новизна полученных результатов и сделанных выводов**

Новизна данной работы заключается в получении данных, свидетельствующих о наличии опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудах крысы, выявлении характера влияния эндогенных опиоидов на сократительную активность

лимфатических сосудов с раскрытием механизмов их действия, а также получении данных о влиянии  $\beta$ -эндорфина – эндогенного опиоида, уровень которого повышается при стрессовых ситуациях, на лимфатические сосуды тренированных животных.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов, сформулированных в диссертации**

Данная работа представляет результаты, устанавливающие механизмы действия опиоидных пептидов (эндоморфина-1, динорфина А и  $\beta$ -эндорфина) на компонент сосудистой системы – брыжеечные лимфатические сосуды крысы. Обнаруженная разнонаправленная реактивность лимфатических сосудов к  $\beta$ -эндорфину тренированных и нетренированных животных можно отнести к фундаментальным открытиям, а раскрытие механизмов стимулирующего и ингибирующего действия опиоидного пептида расширяет представления о регуляторной роли эндогенных опиоидных пептидов при различных функциональных состояниях организма.

Полученные знания могут быть использованы как в экспериментальных исследованиях и клинической лимфологии, так и в учебном процессе в рамках преподавания на доклиническом, а также и клиническом этапах обучения. Перспективным представляется разработка фармакологических препаратов, действие которых направлено на модуляцию деятельности стресс-реализующих и лимитирующих систем организма.

### **Апробация работы и публикации**

Основные результаты диссертации представлены на восьми российских научно-практических конференциях. По материалам работы опубликованы в 13 печатных научных работах, 3 из которых в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Структура и содержание работы**

Диссертация Нечайкиной О.В. построена по традиционной схеме и содержит разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», три главы собственных данных, «Заключение», «Выводы», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы». Работа изложена на 166 листах, содержит 27 таблиц и иллюстрирована 35 рисунками. Список литературы содержит 297 источников, в том числе 55 ссылок на отечественные и 242 ссылок на зарубежные публикации.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, сформулированы цели, задачи и положения, выносимые на защиту, описана новизна, практическая и

теоретическая значимость полученных результатов, предоставлена информация об их апробации.

В Главе 1 (обзор литературы) автор анализирует данные о строении, функциях, механизмах сократительной активности лимфатических сосудов. Кроме того, в главе подробно изложены современные данные о строении и функциях эндогенной опиоидной системы, механизмах действия опиоидных пептидов, а также роли опиоидной системы в деятельности сердечно-сосудистой системы с учетом того, что лимфатическая система содержит сократительные элементы скелетных, сердечных и гладких мышц. Поэтому её не следует считать «лимфатической гладкой мышцей», а скорее «лимфатической мышцей», поскольку лимфатические сосуды имеют структурную и функциональную общность как с кардиомиоцитами, так и с кровеносными сосудами. Последнее подкупает аналитическим осмыслением автора имеющихся литературных источников в применении к конкретным задачам собственного экспериментального исследования.

В Главе 2 подробно изложены материалы и методы диссертационной работы: выбор объекта исследования, подробное описание приготовления препаратов для исследования и фармакологических препаратов, используемых для воздействия на сегменты лимфатических сосудов, а также регистрация сократительной активности лимфангионов. Кроме того, в главе подробно описана методика тренировки животных на тредбане, поскольку физическая нагрузка использовалась в исследовании в качестве стрессорного фактора.

В основной части диссертации – главах 3, 4 и 5 представлены результаты собственных экспериментальных исследований. По моему представлению эти главы составляют ядро диссертации, в котором содержится детальная информация обо всех этапах проведения научно-исследовательской работы, а также полученных результатах. Базовое содержание ключевых глав диссертационного исследования напрямую связано с результатами фармакологических доказательств присутствия опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудов крысы; описано влияние эндогенных опиоидов (эндоморфина-1,  $\beta$ -эндорфина, динорфина А) на сократительную активность лимфангионов. В рамках диссертации соискателем проанализирована фундаментальная и практическая значимость указанной в цели проблематики научного исследования; выявлены и описаны ключевые тенденции и взаимосвязи, которые можно проследить в рамках объекта диссертации. Первостепенное значение в практическом разделе глав 3, 4, 5 придается экспериментам, раскрывающим механизмы действия эндогенных опиоидов на спонтанную моторику лимфангионов; здесь же автор обсуждает конкретные результаты

последствия на сократительную активность лимфатических сосудов животных регулярных физических нагрузок под влиянием  $\beta$ -эндорфина, опиоидного пептида, уровень которого повышается в стрессорных ситуациях. Привлекают аргументы собственной точки зрения диссертанта при анализе глав собственных исследований, как и статистические выкладки, относящиеся к объекту рецензируемой мною научно-исследовательской работы. Одновременно с описанием полученных результатов автор сопоставляет их с имеющимися литературными данными.

В разделе Заключение обобщаются полученные сведения, устанавливаются предположения о возможных причинах возникновения разнонаправленного воздействия  $\beta$ -эндорфина на лимфатические сосуды тренированных и нетренированных животных.

#### **Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности**

Автореферат отражает основное содержание работы, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и соответствует специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

При прочтении диссертационной работы у меня возник ряд вопросов к автору:

1. В начале диссертации автор сообщает, цитирую: «Лимфа образуется из тканевой жидкости, которая поступает в слепой конец лимфатического сосуда под влиянием градиентов гидростатического и онкотического давлений». На основе этого письменного сообщения задаю два вопроса. 1- прошу пояснить, как согласуется термин «слепой» конец с современными сведениями об ультраструктуре и функции эндотелиальных клеток инициальных лимфатических капилляров?

2. Разъясните, речь идет об онкотическом давлении внутри просвета или в интерстициальной жидкости, участвующими в создании градиента давления для перемещения интерстициальной жидкости?

3. Вами приводятся факты ингибирующего влияния опиоидов на сократительную активность лимфатических сосудов. При этом в ряде случаев выявлен стимулирующий моторику эффект опиоидов. Ответьте, как можно трактовать противоположные эффекты и какова роль эндотелиальных клеток в реализации приведенных ответов гладких лимфатических сосудов?

Однако возникшие вопросы имеют дискуссионный характер, а высказанные замечания не влияют на суть и ценность представленной диссертационной работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Нечайкиной Ольги Валерьевны на тему «Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной исследовательской работой. Актуальность, научная новизна и методический уровень работы позволяют заключить, что диссертационная работа Нечайкиной О.В. полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., № 1539), утвержденного Постановлением Правительства РФ, а ее автор, О.В. Нечайкина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры физиологии Медицинского института  
Санкт-Петербургского государственного университета

*Н. Ерофеев*

Ерофеев Николай Павлович

« 29 » ноября 2024 г.  
тел: +7(9312987362)  
email: proffnp@list.ru

подпись д.м.н. Ерофеева Н.П. заверяю:



*Е. П. Краснова*



Краснова Е.П.