

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Евлахова Вадима Ивановича на диссертационную работу Нечайкиной Ольги Валерьевны «Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов» представленную в Диссертационный совет 24.1.137.01 по защите кандидатских и докторских диссертаций при ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных

Актуальность

Транспортная функция лимфатической системы, основанная на сократительной активности миоцитов лимфатических сосудов и имеющая многоуровневый механизм регуляции, является важнейшей составляющей поддержания гомеостаза. При участии регуляторных механизмов реализуется участие лимфатической системы в реакции организма на стрессорное воздействие: в процессе мышечной работы, при снижении объема циркулирующей крови и артериального давления при кровопотере и т.д. Весомое место в регуляции сократительной активности лимфатических сосудов принадлежит регуляторным пептидам, к которым относятся опиоидные пептиды, а эндогенную опиоидную систему относят к стресс-лимитирующим системам в силу участия последней в модуляции уровня гормонов стресса, а также установленным антиульцерогенному, нейро- и кардиопротективному эффектам. Несмотря на активное изучение функций эндогенных опиоидов в организме, влияние их на сократительную активность лимфатических сосудов изучено недостаточно. Таким образом, тема исследования, выбранная автором, несомненно, актуальной как для современной лимфологии, так и для практической медицины.

Цели и задачи исследования

Цель работы сформулирована Нечайкиной О.В. корректно: «изучить сократительную функцию лимфатических сосудов при действии эндогенных опиоидов, механизмы их действия на лимфангионы в норме и после воздействия стрессового фактора – интенсивной физической нагрузки».

Четыре задачи, поставленных в исследовании, полностью соотносятся с целью и охватывают все аспекты проблемы в пределах использованных методических подходов.

Научная новизна исследования

Существующие данные об экспрессии опиоидных рецепторов в объектах сердечно-сосудистой системы многочисленны и получены с использованием различных

экспериментальных моделей. В представленной работе впервые с использованием селективных агонистов опиоидных рецепторов получены данные, свидетельствующие о наличии опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудов крысы. Используемый экспериментальный метод регистрации сократительной активности изолированных лимфатических сосудов в изометрических условиях позволил получить исчерпывающие доказательства как стимулирующего, так и угнетающего действия агонистов опиоидных рецепторов.

Кроме того, новизна данной работы заключается в получении данных о характере влияния эндогенных опиоидов на сократительную активность лимфатических сосудов, а также раскрытие механизмов их действия на лимфангионы. Впервые, автором получены данные о влиянии β -эндорфина на лимфатические сосуды тренированных и нетренированных животных. Было доказано, что разнонаправленное действие опиоидного пептида реализуется путем вовлечения различных внутриклеточных сигнальных механизмов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование имеет высокую теоретическую и практическую значимость. Фундаментальное значение работы заключается в представлении результатов, свидетельствующих о наличии опиоидных рецепторов в структуре лимфатических сосудов и уточняющих механизмы действия эндогенных опиоидов на сосудистые объекты. Раскрытие механизмов стимулирующего и ингибирующего действия β -эндорфина расширяет представления о регуляторной роли эндогенных опиоидных пептидов в организме.

Несмотря на то, что исследование носит преимущественно фундаментальный характер, результаты диссертации могут быть в экспериментальных исследованиях, обращённых на разработку фармакологических препаратов, действие которых реализуется путем модуляции деятельности стресс-реализующих и лимитирующих систем организма.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечены достаточной репрезентативностью выборок и использованных поставленным задачам объективных и информативных методических подходов, которые реализованы на современном техническом и высоком профессиональном уровне. Эмпирические данные

подвергнуты корректной статистической обработке с учетом характера распределения полученных результатов.

На защиту автором были вынесены пять положений. Одно из них постулирует, что в брыжеечных лимфатических сосудах крысы определяются опиоидные рецепторы. Второе, третье и четвертое отражают действие эндогенных опиоидных пептидов на сократительную активность лимфатических сосудов с одновременным раскрытием механизмов их действия. Последнее положение описывает разнонаправленное влияние β -эндорфина на моторику лимфатических сосудов тренированных и нетренированных животных и раскрывает механизм действия эндогенного опиоида. Положения, выносимые на защиту, носят обоснованный характер и подкреплены конкретными результатами, полученными в ходе выполнения отдельных фрагментов исследования и представленными в тексте диссертационной работы.

Работу завершают пять выводов, полностью раскрывающих решение всех поставленных задач. Выводы обоснованно вытекают из полученных в диссертации экспериментальных данных и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Детальное ознакомление с текстом диссертации позволяет судить о высокой степени обоснованности и достоверности представленных в диссертации материалов.

Структура диссертации.

Текст диссертации имеет следующие разделы: введение, обзор литературы (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), главы 3, 4 и 5, описывающие результаты исследования, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений и список литературы.

Обзор литературы изложен на 43 страницах и представляет собой подробное описание современных представлений о строении, функциях лимфатической системы, регуляции сократительной активности лимфатических сосудов. Значительная часть литературного обзора посвящена эндогенной опиоидной системе, ее структуре и функциям в организме. Таким образом, автор детально ознакомлен с текущими исследованиями, проводимых по теме, а цели и задачи диссертационной работы логично связаны с существующими научными проблемами и актуальными вопросами этой области физиологии.

Раздел «Материалы и методы» (глава 2) подробно описывает все этапы исследования и демонстрирует, что автор освоила и свободно владеет всеми, использованными в работе, экспериментальными методами.

В главах 3, 4 и 5 представлены результаты исследования. Так, в главе 3 изложены результаты фармакологических доказательств присутствия опиоидных рецепторов в структуре брыжеечных лимфатических сосудов крысы, выявлено разнонаправленное влияние синтетических агонистов опиоидных рецепторов на сократительную активность лимфатических сосудов. В главе 4 описано влияние эндогенных опиоидов (эндоморфина-1, β -эндорфина, динорфина А) на моторику лимфангионов. Подробно описаны механизмы действия каждого из изучаемых опиоидных пептидов. В главе 5 представлены результаты сократительной активности лимфатических сосудов животных после регулярных физических нагрузок на фоне воздействия β -эндорфина, выбор которого в данной части экспериментального исследования продиктован повышением уровня этого опиоидного пептида в стрессовых ситуациях. Полученные данные, в которых выявлено действие, противоположное эффектам воздействия β -эндорфина на лимфатические сосуды интактных животных, нашли экспериментальное объяснение с раскрытием механизмов действия опиоида.

Результаты экспериментов суммированы, проанализированы и сопоставлены с литературными данными в главе «Заключение». В этом разделе высказываются обоснованные предположения о возможных причинах возникновения разнонаправленного воздействия β -эндорфина на лимфатические сосуды тренированных и нетренированных животных.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных научных работ: 3 научные статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 1 статья – в научном рецензируемом журнале, 9 работ в сборниках научно-практических конференций. Результаты исследования доложены на 8 научных конференциях.

Личный вклад автора

Последовательность и детальность изложения результатов в тексте диссертационной работы позволяют утверждать, что все эксперименты выполнены автором самостоятельно. Очевидно, что автор принимала непосредственное участие в разработке концепции, дизайна экспериментов и анализе результатов.

Стиль и оформление диссертации

Рукопись занимает 166 страниц машинописного текста, включая список литературы (297 источников). Работа содержит 27 таблиц и иллюстрирована 35

рисунками. Диссертация и автореферат написаны в хорошем научном стиле, оформление соответствует требованиям ВАК.

Вопросы и замечания для дискуссии

Принципиальных замечаний и возражений по поводу рукописи нет. При этом нельзя не отметить, что, когда речь идет о животных, более корректно использование термина «особи», а не штуки, который применим для неодушевленных предметов. В выводах и положениях на защиту, термины лучше использовать полностью, в частности – «к-опиоидные рецепторы».

Кроме того, при знакомстве с работой возникли некоторые вопросы:

1. Автор в главе, посвященной оценке влияния опиоидов на сократительную активность лимфатических сосудов тренированных животных указывает: «Данные параметры тренировки наиболее адекватно характеризуют подготовку к нагрузкам в зоне аэробной мощности, что, согласно имеющимся литературным данным, является фактором, способствующим повышению уровня эндогенных опиоидов, в частности, β -эндорфина». В связи с этим возникает вопрос, с какой целью использовались физические нагрузки: для повышения уровня эндогенного уровня опиоидов или для установления роли физического фактора в модуляции сократительной активности лимфатических сосудов?

2. Автор в обзоре литературы упоминает об экспрессии опиоидных рецепторов в эндотелии лимфатических сосудов. Какую роль, по мнению автора, могут выполнять эндотелий-зависимые механизмы в стимуляции сократительной активности лимфатических сосудов, установленной при действии, в частности, динарфина А?

3. В ряду эндогенных опиоидов одними из первых были выявлены пептиды группы энкефалинов, установлен широкий спектр их физиологической активности. При этом в данном исследовании влияние энкефалинов не рассматривалось. Чем было вызвано такое решение автора?

Данные вопросы несколько не умаляют научной значимости диссертационной работы в целом и являются предметом дискуссионного обсуждения.

Заключение.

Представленные материалы позволяют заключить, что диссертационная работа Ольги Валерьевны Нечайкиной «Действие эндогенных опиоидов на сократительную функцию лимфатических сосудов» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему и имеющую существенную значимость для

исследования механизмов регуляции сократительной активности лимфатических сосудов. Методология и аналитические подходы работы являются обоснованными, а полученные результаты представляют широкий интерес для научного сообщества.

Работа написана автором самостоятельно, хорошо структурирована, концепция и дизайн исследования не вызывает замечаний. Сделанные автором выводы полностью соответствуют положениям, выносимым на защиту. Практическая значимость работы не вызывает сомнений, а полученные данные могут служить отправной точкой для дальнейших исследований в области изучения влияния регуляторных пептидов при различных функциональных состояниях организма.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа по актуальности, объему выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции от 26.09.2022) «О предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор, О.В. Нечайкина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»



Евлахов Вадим Иванович

Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

Телефон служебный: 8(812)234-54-12

Электронная почта: viespbbru@mail.ru

«14» ноября 2024 г.

Подпись В.И. Евлахова заверяю

Начальник

У



ИОН

МО Шиндурин