

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ  
Диссертации ТУМАНОВОЙ Татьяны Сергеевны на тему  
**ЦЕНТРАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ ПРИ  
МОДЕЛИРОВАНИИ ЭФФЕКТОВ ЭНДОТОКСИНЕМИИ**

По специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Диссертация Т.С.Тумановой «Центральный контроль кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии» посвящена актуальной проблеме – исследованию механизмов центрального контроля кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии как одного из проявлений измененного состояния внутренней среды. Эффекты эндотоксинемии обычно исследуют непосредственно во внутренних органах и тканях, а её влияние на состояние механизмов нервного контроля автономных функций изучены недостаточно. В порядке постановки проблемы автор, на основе глубокого изучения современной литературы по комплексу рассматриваемых вопросов, выдвигает ряд предположений, в том числе:

- что фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), при повышении его системного уровня в условиях эндотоксинемии, может оказывать влияние на состояние рефлекторных механизмов, регулирующих кровообращение и дыхание
- именно простагландины (ПГ) могут быть конечным звеном, реализующим влияние (ФНО- $\alpha$ ) на рефлекторные механизмы, регулирующие дыхание и кровообращение.
- что повышение уровня глюкокортикоидных гормонов (ГК), которое является очередным звеном в цепи процессов, вызванных эндотоксинемией, также оказывает влияние на состояние центральных механизмов контроля автономных функций.

Целью работы стала экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой по мере развития реакции организма на повышение системного уровня бактериального липополисахарида (ЛПС) может происходить нарушение рефлекторных механизмов систем кровообращения и дыхания, а также изменение состояния центральной автономной сети (ЦАС).

Для проверки этой гипотезы автор провела несколько серий сложных экспериментов на лабораторных животных (взрослые крысы Вистар) с применением прецизионной хирургической и регистрирующей техники. Каждый такой эксперимент длился от 2.5 до 4.5 часов. В результате были выявлены важные и новые результаты. В частности, полученные результаты свидетельствуют о том, что введение ЛПС крысам, анестезированным уретаном, действительно позволяет моделировать в острых экспериментах начальный этап реакции организма на повышение системного уровня эндотоксина. Под влиянием ЛПС происходит снижение количества лейкоцитов крови, главным образом, за счёт нейтрофилов. Кроме того, ЛПС вызывает первоначальное повышение и последующее снижение АД, рост ЧСС, а также увеличение МОД, что указывает на развивающуюся гипервентиляцию. Все это характерно для системной воспалительной реакции, которая развивается в ответ на повышение системного уровня эндотоксина.

В острых экспериментах показано, что в таких условиях происходит ослабление

рефлекторных механизмов, регулирующих уровень артериального давления и реализующих объёмно-зависимую обратную связь в системе дыхания. В тех же экспериментальных условиях экзогенное повышение системного уровня бактериального ЛПС приводит к ослаблению реакции системы кровообращения на микроэлектростимуляцию области префронтальной коры, входящей в состав ЦАС и участвующей в контроле рефлекторных реакций кардиореспираторной системы. Эти результаты подтверждают предположение о том, что в условиях эндотоксинемии происходит ослабление центральных нервных механизмов, контролирующих функции кардиореспираторной системы.

Важнейшим этапом развивающейся реакции организма на повышение системного уровня эндотоксина является реакция иммунной системы в виде повышения системного уровня цитокинов. Ослабление центральных механизмов автономного контроля может быть следствием усиленного выделения провоспалительных цитокинов. Моделирование эффекта гиперцитокинемии показало, что повышение системного уровня одного из основных провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , приводит к изменению активности рефлекторных механизмов кардиореспираторной системы. При этом, обнаруженные эффекты ФНО- $\alpha$  не проявляются на фоне действия неспецифического блокатора циклооксигеназы-2, диклофенака, и, следовательно, реализуются, путём усиления синтеза простагландинов.

Эндотоксинемия вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и повышение системного уровня глюкокортикоидов. В острых экспериментах на анестезированных крысах системное введение глюкокортикоида дексаметазона усиливало барорефлекторную чувствительность и устраняло модулирующий эффект электрической микростимуляции висцеральной коры на барорефлекс. При этом дексаметазон не оказывал влияния на депрессорный эффект микростимуляции. Таким образом, повышение системного уровня глюкокортикоидов, которое имеет место при эндотоксинемии, также может быть фактором, влияющим на состояние рефлекторных механизмов и центральной автономной сети.

Результаты настоящего исследования позволяют утверждать, что на разных этапах развития реакции организма на эндотоксинемии происходит нарушение рефлекторных механизмов систем кровообращения и дыхания, а также изменение состояния центральной автономной сети, контролирующей эти системы.

Полученные результаты обладают значительной научной новизной, заключающейся в доказательстве влияния экзогенного ЛПС на состояние автономных рефлексов в системах жизнеобеспечения организма, а также на изменение состояния ЦАС в условиях эндотоксинемии. Впервые установлено, что повышение системного уровня провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  изменяет БРЧ и силу ИТР, причём эти эффекты являются следствием активации циклооксигеназного пути синтеза ПГ. Получены приоритетные данные о влиянии ГК дексаметазона на БРЧ.

Теоретическое и практическое значение работы Тумановой Т.С. определяется тем фактом, что настоящее исследование существенно расширяет и дополняет современные представления о механизмах взаимодействия регуляторных систем при изменении состава внутренней среды организма. Эти результаты следует учитывать при разработке методов терапии заболеваний, вызванных повышением системного уровня

эндотоксина.

Выводы диссертации соответствуют сформулированным Задачам, а Положения, выносимые на защиту, убедительно обоснованы по ходу изложения материала.

Автореферат содержит 13 качественно выполненных иллюстраций.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 43 работы, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в наукометрических базах Scopus, WoS и RSCI.

Вопросов и замечаний по автореферату диссертации Тумановой Т.С. нет.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Диссертационная работа Татьяны Сергеевны Тумановой на тему «Центральный контроль кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии» представляет собой законченное самостоятельное исследование, выполненное лично автором и широко апробированное в научном сообществе. По уровню решаемых задач, качеству использованных методов исследования и объему экспериментального материала, качеству обработки и представления данных, диссертация полностью соответствует высоким критериям, выдвигаемым для диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. По направлению исследования и содержанию решаемых задач диссертация полностью соответствует Паспорту специальности 1.5.5. - Физиология человека и животных.

Таким образом, представленная в автореферате диссертационная работа «Центральный контроль кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии» соответствует требованиям «Положения о присвоении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Туманова Татьяна Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по научной специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Отзыв на автореферат подготовил:

Сонькин Валентин Дмитриевич,  
Доктор биологических наук (03.00.13 – Физиология человека и животных),  
Профессор (03.00.13 – Физиология человека и животных),  
Главный научный сотрудник лаборатории физиолого-гигиенических исследований в образовании ФГБНУ «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка», 119121 г. Москва, ул. Погодинская, 8 корп.2 тел. +7 499 2450433  
sonkin@mail.ru

Подпись Сонькина В.Д. заверяю  
Начальник отдела кадров  
Левинкова И.В. Левинкова  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт развития, здоровья и адаптации ребенка» (ФГБНУ «ИРЗАР»)



30.10.2024