

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Клименко Виктора Матвеевича на диссертационную работу Тумановой Татьяны Сергеевны на тему «Центральный контроль кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных в диссертационный совет по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 24.1.137.01 (Д002.020.01), созданный на базе ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН.

**Актуальность темы исследования.** Взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в процессах центрального контроля традиционно вызывают особый интерес. Известно, что помимо общеизвестных рефлекторных механизмов в контроле функций органов висцеральных систем участвуют многочисленные структуры ствола и конечного мозга. Необходимыми элементами этой сети являются определённые области коры больших полушарий, в частности кора островка и передняя лимбическая кора, которые, согласно общепринятым представлениям, обеспечивают организацию автономного сопровождения сложных поведенческих реакций. Доказано, в частности, что обе указанные области коры участвуют в модуляции фоновой активности систем дыхания и кровообращения. Вместе с тем, до сих пор основное внимание уделялось и уделяется изучению отдельных элементов этой сложной системы, контролирующей висцеральные функции, имея в виду преимущественно их работу в условно нормальных условиях или при воздействии стрессорных факторов, исходящих из внешней среды. При этом вне поля зрения исследователей по-прежнему остаются важные особенности функционирования этой системы, которые имеют место при изменении состояния внутренней среды организма.

Эндотоксинемия, то есть состояние повышенного системного уровня бактериальных эндотоксинов, индуцирует системное воспаление и обуславливает развитие различных нозологических форм патологии. Бактериальный липополисахарид природно является элементом клеточной стенки грамотрицательных бактерий и обычно присутствует в системном кровотоке теплокровных животных в незначительных количествах. При эндотоксинемии его уровень возрастает многократно, что приводит к серьёзным изменениям активности практически всех висцеральных систем, включая систему крови, системы кровообращения и дыхания. Повышение уровня бактериального липополисахарида провоцирует первоначально ответ иммунной системы, проявляющийся в гиперцитокинемии (т.н. «цитокиновый шторм»), а затем реакцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и возрастание уровня глюкокортикоидов. В настоящее время причины и последствия эндотоксинемии, механизмы, реализующие её влияние на висцеральные системы, интенсивно исследуются, но, главным образом, с точки зрения изменения функций самих внутренних органов и иммунной защиты их тканей. Влияние эндотоксинемии на состояние центральных механизмов, контролирующих активность висцеральных систем, и рефлекторные механизмы систем дыхания и кровообращения изучено недостаточно.

Диссертация Тумановой Т.С. посвящена актуальной проблеме современной биологии, а именно изучению особенностей функционирования центральных механизмов, контролирующих системы дыхания и кровообращения, в условиях изменения состояния внутренней среды организма.

**Научная новизна, обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.** В выполненном экспериментальном исследовании диссертантом установлено ослабляющее влияние ЛПС на рефлекторные механизмы, регулирующие уровень артериального давления и

состояние объемно-зависимой обратной связи в системе внешнего дыхания, а также выявлена зависимость барорефлекторной чувствительности (БРЧ) и силы инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера (ИТР) от уровня провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  в крови. Автором получены приоритетные данные о влиянии дексаметазона на БРЧ. Объективными методами в работе доказано, что электрическая микроstimуляция висцеральной коры в условиях экзогенного повышения уровня ЛПС в организме, подавляет реакцию системы кровообращения, и это свидетельствует об изменении состояния центрального компартмента нервной регуляции висцеральной сети.

Постановка цели и задач исследования конкретна и логична. Примененные экспериментальные и статистические методы, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных позволяет считать результаты работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации полностью обоснованы результатами выполненных автором оригинальных экспериментальных исследований. Их достоверность обеспечена корректной постановкой задач и продуманным дизайном экспериментов, а также использованием адекватных методических подходов и современной приборной базы, достаточным объёмом экспериментальных данных и их правильной статистической обработкой.

**Значимость научных положений и выводов диссертации для науки и практики.** Диссертационная работа Т.С. Тумановой существенно расширяет и дополняет современные представления о механизмах центрального контроля автономных функций. В ней содержатся приоритетные экспериментальные данные, которыми доказано влияние повышенного системного уровня эндотоксина, цитокинов и глюкокортикоидных гормонов на состояние центральных механизмов, контролирующих активность систем кровообращения и дыхания.

**Публикации по теме диссертации и апробация результатов.** По материалам диссертации опубликовано 8 статей в рецензируемых научных журналах, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Полученные результаты были лично представлены автором на многочисленных международных и всероссийских конференциях, в том числе за рубежом; опубликовано более 30 тезисов докладов в сборниках трудов этих конференций, некоторые из которых индексируются в наукометрических базах.

### **Структура, объём и содержание диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану, содержит введение, обзор литературных источников (глава 1), описание материалов и методов (глава 2), изложение результатов собственных исследований и их обсуждение (главы 3-6), заключение выводы, и список использованной литературы. Общий объём рукописи составляет 147 страниц, включающих 33 рисунка и 1 таблицу. Более 30 страниц диссертации занимает список использованной литературы, содержащий 370 источников, включая 337 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи. Цель исследования - «экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой по мере развития реакции организма на повышение системного уровня бактериального ЛПС может происходить нарушение рефлекторных механизмов систем кровообращения и дыхания, а также изменение состояния центральной автономной сети» сформулирована корректно.

### **Оценка содержания диссертации и соответствие работы паспорту специальности.**

В главе «Обзор литературных источников» автор анализирует современные данные о центральной автономной сети и каскадах физиологических реакций, вызванных повышением системного ЛПС, функциональном значении провоспалительных цитокинов и

глюкокортикоидных гормонов. Обзор литературы выполнен качественно и содержит известные на данный момент сведения о функционировании структур, вовлеченных в контроль автономных функций. Особое внимание уделено анализу изменений в регуляции кровообращения и дыхания в условиях эндотоксинемии, что позволяет лучше понять патофизиологию этого состояния и потенциальные механизмы его лечения.

Глава 2 содержит описание материалов и методов исследования. Методология исследования хорошо продумана, эксперименты проведены с высокой степенью точности и внимания к деталям. Среди основных методик, реализованных автором – трахеостомия, катетеризация бедренной вены и артерии, установка электродов на диафрагму, микроэлектростимуляция коры и тестирование автономных рефлексов. Было проведено достаточное количество экспериментальных серий, позволяющих исследовать влияние эндотоксинемии на центральный контроль кровообращения и дыхания с использованием в качестве модельного объекта анестезированных крыс. Удачно выбран анестетик уретан, оказывающий минимальное влияние на структуры ЦНС, вовлеченных в контроль висцеральных функций.

В главе 3 изложены результаты проведенных экспериментов по изучению влияния ЛПС на количество и состав лейкоцитов периферической крови. Показано, что эффектом экзогенного повышения уровня ЛПС в условиях острого эксперимента на крысах, анестезированных уретаном, является устойчивая лейкопения.

В главе 4 автором приведены собственные данные, посвященные изучению влияния эндотоксина на центральные механизмы контроля кровообращения и дыхания. Было установлено первоначальное повышение и последующее снижение уровня АД, рост ЧСС и увеличение минутного объема дыхания (МОД) вызываемые ЛПС, что свидетельствует о развивающейся гипервентиляции. Показано, что повышение уровня ЛПС в системном кровотоке ослабляет рефлекторные механизмы, регулирующие уровень АД и реализующие объемно-зависимую обратную связь в системе

дыхания, а также ослабляет реакцию системы кровообращения на микроэлектростимуляцию инфраламбической коры, входящей в состав центральной автономной системы и участвующей в контроле рефлекторных реакций кардиореспираторной системы.

В главе 5 автором было экспериментально проверено предположение о том, что влияние ФНО- $\alpha$  на центральные механизмы автономного контроля реализуется, в свою очередь, путём усиления синтеза циклооксигеназы и, как следствие, повышение уровня простагландинов. Было показано, что ФНО- $\alpha$  приводит к достоверному повышению АД, ЧСС, дыхательному объему и минутному объему дыхания (МОД), а также к усилению барорефлекторной чувствительности и ослаблению инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера. Показано, что повышение системного уровня ФНО- $\alpha$  приводит к изменению активности рефлекторных механизмов кардиореспираторной системы, при этом, что важно, данный эффект не проявлялся на фоне действия диклофенака, неспецифического блокатора циклогеназы-2.

Результаты изучения влияния дексаметазона на эффекты эндотоксинемии (глава 5) продемонстрировали усиление барорефлекторной чувствительности и ослабление модулирующего эффекта электрической микростимуляции висцеральной коры на барорефлекс. При этом дексаметазон не оказал влияния на депрессорный эффект микростимуляции.

Полученные результаты в диссертации представлены и обсуждены четко и лаконично, что облегчает их интерпретацию и понимание.

Содержание диссертации с необходимой полнотой отражено в автореферате и соответствует паспорту специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

#### **Вопросы и замечания.**

Принципиальных замечаний или вопросов по диссертации нет. Необходимо, тем не менее, отметить в разделах диссертации наличие следующих неточностей и задать автору несколько вопросов.

В разделе Диссертации «Научная новизна» автор акцентирует внимание на том, что впервые *в острых экспериментах* изучено влияние экзогенного ЛПС ...». Целесообразнее и точнее было бы просто написать: «Впервые экспериментально...».

-В разделе «Положения, выносимые на защиту», положения №№ 2 и 3 не совсем корректно сформулированы. В данном разделе не следует указывать, что результаты «показали» или «установили». Требуется констатация значения полученных фактов для области защищаемой специальности.

Обзор литературы написан хорошим языком, за исключением наличия достаточно большого количества синтаксических и орфографических ошибок и опечаток, и полностью предваряет разделы, посвященные собственным экспериментальным данным.

- Замечаний к изложению автором результатов собственных исследований замечаний практически нет, но хотелось бы узнать мнение автора по некоторым вопросам, имеющим прямое отношение к теме диссертационного исследования.

#### **Вопросы.**

1. Что общего и в чем различия в этиологических факторах и патогенезе эндотоксинемии и эндотоксикоза?

2. Насколько существенен вклад выявленного Вами нарушения центрального контроля систем кровообращения и дыхания в клиническом исходе СВР?

Данные вопросы не ставят под сомнение полученные результаты и не умаляют научную ценность рецензируемой диссертации.

#### **Заключение.**

Диссертация Тумановой Татьяны Сергеевны на тему «Центральный контроль кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи, имеющей

значение для физиологии человека и животных. По своей актуальности, объёму выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне, практической и теоретической значимости полученных результатов диссертация «Центральный контроль кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии» полностью соответствует требованиям п. 9. «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, пп. 9-14 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., №335), а её автор, Туманова Татьяна Сергеевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

#### Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор, Почетный доктор Института экспериментальной медицины, ведущий научный сотрудник лаборатории нейробиологии интегративных функций мозга Физиологического отдела имени И.П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ».



Клименко Виктор Матвеевич

05.11.2024 дата \_\_\_\_\_

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

тел. 8 (812) 234-68-68

эл. почта klimenko\_victor@mail.ru

сайт <https://iemspb.ru>

*Ученов Сергей*  
к.м.н., реч.



*Ученов Р.И.*