

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности и
приоритетным проектам
ФГБОУ ВО «АГУ им. В.Н. Татищева»
доктор философских наук, профессор

Л.В. Баева

« 29 » октября 2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева» о научно-практической ценности диссертации Тумановой Татьяны Сергеевны «Центральный контроль кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии», представленной в Диссертационный совет 24.1.137.01 на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 - Физиология человека и животных.

Актуальность темы

Диссертационная работа Тумановой Т.С. посвящена исследованию влияния на кортикальные и рефлекторные механизмы регуляции дыхания и кровообращения иммунных и эндокринных эффектов системной эндотоксинемии, вызванной повышением циркуляторного уровня важнейшего эндотоксина, бактериального липополисахарида (ЛПС). В течении своей жизни организм человека может неоднократно сталкиваться с различными вариантами эндотоксинемии. Эндотоксины могут попадать в системный кровоток в результате различного рода травм, местной или системной инфекции, при оперативных вмешательствах, ожогах и геморрагии, а также проникать в кровь из микрофлоры кишечника. Установлено, что повышение системного уровня ЛПС способствует развитию метаболических нарушений, играет важную роль в развитии хронических заболеваний посредством активации воспалительных реакций. Повышение уровня эндотоксина приводит к массовому выбросу

провоспалительных цитокинов, вызывает активацию гипоталамо-гипофизарной оси и повышенную секрецию глюкокортикоидных гормонов. Обнаружено, что действие ЛПС кишечной микробиоты не ограничивается влиянием только на активность иммунной системы, но влияет также и на состояние центральной нервной системы, благодаря наличию на мембранах нейронов рецепторов к цитокинам. Следствием этого может стать ослабление нервного контроля соматических и висцеральных функций. Поэтому в последнее время все большее внимание обращается на связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья. Множественность эффектов и серьезность последствий эндотоксинемии требует интегрального подхода к выявлению причин возникновения отклонений в работе важнейших систем жизнеобеспечения организма. Все выше сказанное позволяет считать, что диссертационное исследование Тумановой Т.С., нацеленное на изучение характера изменений центральных механизмов регуляции кровообращения и дыхания при последовательном развитии эндотоксинемии на системном уровне, обладает безусловной актуальностью и соответствует специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных.

Степень обоснованности научных положений и выводов

Диссертационная работа выполнена в русле одного из относительно новых направлений интегративной физиологии – нейроиммунологии, является весьма достойным продолжением научных исследований, выполняемых в Институте физиологии имени И.П. Павлова РАН. Научные положения и выводы представляемой работы вполне обоснованы комплексом адекватных и современных методов исследования, качеством полученных результатов, их объективным анализом и интерпретацией с точки зрения базовых концепций современной физиологической науки.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования

Представленная работа обладает несомненной научной новизной. Впервые дана оценка особенностям функционирования нервных механизмов регуляции кардиореспираторной системы в условиях эндотоксинемии. Доказано, что одним из последствий эндотоксинемии является ослабление рефлекторных механизмов, осуществляющих регуляцию кровообращения и дыхания. Впервые установлено, что повышение системного уровня

эндотоксина ослабляют депрессорный эффект стимуляции инфралимбической коры мозга, которая является одной из ключевых кортикальных областей в составе центральной автономной сети. Показано, что причиной изменения центральных механизмов регуляции дыхания и кровообращения при эндотоксинемии является изменение иммунного и гормонального статуса по мере развития системной воспалительной реакции.

Полученные в результате исследования новые данные имеют существенное теоретическое и практическое значение. Результаты работы расширяют и дополняют современные представления об участии коры головного мозга в контроле висцеральных функций, о механизмах влияния системной воспалительной реакции на рефлексы, регулирующие кровообращение и дыхание, на способность коры больших полушарий модулировать выраженность висцеральных рефлексов. Выполненное исследование содержит новые сведения об этапах развития эндотоксемии, эффектах провоспалительных цитокинов и механизме их влияния на рефлекторную регуляцию висцеральных функций. Сформулированные в работе представления о роли медиаторов воспаления и глюкокортикоидов как факторов модуляции центральной автономной сети и рефлекторной регуляции кровообращения и дыхания вносят вклад в фундаментальные представления о механизмах взаимодействия нервной, иммунной и гормональной систем при нарушениях гомеостаза.

Результаты диссертационной работы имеют важное практическое значение, связанное с использованием верифицированной модели эндотоксинемии для решения новых научных задач в области нейрофизиологии и нейроиммуноэндокринологии. Итоги исследования важны для разработки методов терапии, предотвращающих или ослабляющих неблагоприятное влияние эндотоксиновой агрессии на нервные механизмы регуляции висцеральных функций, для совершенствования диагностики и лечения гипертензии, аритмий, различных вегетативных расстройств. Полученные данные необходимо учитывать в экспериментальной практике при использовании гормональных препаратов в терапии воспалительных процессов. Материалы диссертационного исследования найдут применение в учебном процессе при изучении дисциплин «Физиология человека и животных», «Иммунология» и других,

при проведении учебно-производственных практик студентов, а также могут быть использованы при написании учебных и методических пособий для студентов высших учебных заведений медицинского и биологического профиля.

Характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 147 страницах, содержит 1 таблицу и 33 рисунка. Список цитированной литературы включает 370 источников, в том числе 37 отечественных и 333 зарубежных.

Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается. Состоит из следующих традиционных разделов: список сокращений, введение, обзор литературы, методы исследования, четыре главы с изложением результатов и их обсуждением, заключение, выводы, и список литературы.

Во введении обоснована актуальность темы, ее новизна, теоретическое и практическое значение, сформулирована цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы представлен анализ современных научных концепций организации центрального контроля вегетативных функций, рефлекторных механизмов регуляции кровообращения и дыхания, дана общая характеристика системной воспалительной реакции, рассмотрено участие в ее развитии иммунных и гормональных механизмов. Глава «Объект и методы исследования» показывает, что для решения поставленных задач использовались адекватные экспериментальные модели и методы.

В последующих четырех главах диссертации излагаются результаты собственных экспериментальных исследований диссертанта. В главе 3 автор убедительно доказывает адекватность выбранной модели эндотоксинемии для проведения исследований в остром эксперименте с использованием в качестве анестетика уретана. Показано, что внутривенное введение ЛПС крысам, находящимся под уретановой анестезией, вызывает нейтрофильную лейкопению, изменения артериального давления, тахикардию и гипервентиляцию, т. е. позволяет воспроизвести характерные симптомы системной воспалительной реакции, развивающейся при эндотоксинемии.

В 4 главе излагаются результаты, полученные при исследовании центральных механизмов контроля кровообращения и дыхания в условиях

эндотоксинемии. Установлено, что повышение системного уровня ЛПС ослабляет сердечно-сосудистый барорефлекс и инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера, регулирующий объёмно-зависимую связь в системе внешнего дыхания, а также подавляет реакцию системы кровообращения на микроэлектростимуляцию висцеральной коры, то есть изменяет состояние центральной автономной сети и нарушает рефлекторные механизмы регуляции автономных функций.

В пятой и шестой главах диссертации показан характер изменения рефлекторной регуляции дыхания и кровообращения на основных этапах развития системной эндотоксинемии: на этапе гиперцитокинемии, которая моделировалась путем экзогенного повышения системного уровня провоспалительных цитокинов и на последующем этапе, характеризующимся повышением системного уровня глюкокортикоидов вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. На примере действия ключевого провоспалительного цитокина ФНО- α показано, что гиперцитокинемия приводит к изменению параметров активности кардиореспираторной системы, усиливает барорефлекс и ослабляет инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера. Установлено, что в основе этих эффектов лежит усиление синтеза простагландинов. При моделировании эффектов эндотоксинемии на этапе активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси обнаружено, что повышение системного уровня глюкокортикоидного гормона дексаметазона также усиливает барорефлекторную чувствительность, и кроме того, устраняет модулирующий эффект электрической микростимуляции висцеральной коры на барорефлекс, что указывает на нарушение центрального контроля автономных функций.

Полученные результаты позволяют автору прийти к заключению, что эндотоксинемия не только изменяет базовые параметры кардиореспираторной системы, но и вызывает нарушение механизмов центрального контроля систем дыхания и кровообращения. Нарушение нормальной работы рефлекторных механизмов и способности кортикальных отделов центральной автономной сети модулировать их активность может быть вызвано повышением уровня как провоспалительных цитокинов, так и глюкокортикоидных гормонов, которое характерно для последовательных этапов развития системной воспалительной реакции.

Достоверность полученных результатов определяется большим объемом экспериментального материала (4 основных экспериментальных серии, 107 особей лабораторных крыс), продуманным и четким планом исследований, достаточным количеством наблюдений, проведенных на репрезентативных выборках и группах сравнения. Экспериментальный материал получен с применением различных хирургических, физиологических, гистологических методов, а также с использованием соответствующего оборудования. При выполнении диссертационного исследования использованы современные и хорошо отработанные методики и сертифицированное высокоточное оборудование (аппаратно-программный комплекс, включающий устройство сбора данных PowerLab8/35 с подключением электродов, датчиков, пневмотахометра и других устройств, пакет программ LabChart 7 с возможностями визуализации и обработки регистрируемых сигналов). Результаты исследования статистически обработаны с использованием современных пакетов компьютерных программ, что не вызывает сомнений в их достоверности. Диссертационное исследование соискателя является результатом самостоятельной работы.

Вынесенные на защиту научные положения и выводы диссертации полностью обоснованы, логически вытекают из фактических результатов исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Апробация работы и публикации

Результаты исследования представлены и обсуждены на 20 российских и международных конференциях, в том числе на съездах физиологов России, СНГ и на международных конгрессах Европейского респираторного общества. По теме диссертационного исследования опубликовано 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в наукометрических базах Scopus, WoS и RSCI.

Замечания и вопросы

Наряду с несомненной положительной оценкой диссертационной работы Т. С. Тумановой при прочтении диссертации возникли некоторые вопросы, которые носят в целом дискуссионный характер:

1. Какова была общая продолжительность эксперимента на каждом животном, начиная с момента введения наркоза?

2. Время наступления эффектов ЛПС из E.coli было практически одинаковым у всех животных или имели место индивидуальные особенности?

3. Как автор объясняет четко выраженный дозозависимый эффект ЛПС из E.coli в отношении барорефлекторной чувствительности?

4. Какова физиологическая роль ослабления центрального контроля за дыханием и кровообращением при эндотоксинемии, она способствует или ослабляет выживаемость организма?

5. Как, по мнению автора, активация механизмов стресса при эндотоксинемии происходит посредством воздействия медиаторов воспаления только на компоненты центрального звена стресс-системы, или мишенями являются также периферические звенья, например, надпочечники и др.?

Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности

Содержание диссертации адекватно отражено в автореферате и соответствует специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Заключение

Диссертационная работа Тумановой Татьяны Сергеевны на тему «Центральный контроль кровообращения и дыхания при моделировании эффектов эндотоксинемии» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне, в которой решается актуальная фундаментально-прикладная задача по исследованию кортикального контроля и рефлекторных механизмов регуляции кровообращения и дыхания в условиях развития системной воспалительной реакции, вызванной эндотоксинемией. По своей актуальности, новизне полученных результатов, степени обоснованности научных положений и выводов, их значимости для науки и практики диссертация полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции от 21.04.2016 г. №335 с изменениями от 26.09.2022 №1690), а ее автор Туманова Т.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата

биологических наук по специальности 1.5.5. Физиология человека и животных.

Отзыв подготовлен доктором биологических наук (03.03.01 – Физиология), доцентом, профессором кафедры фундаментальной биологии Курьяновой Евгенией Владимировной. Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фундаментальной биологии агро-биологического факультета Астраханского государственного университета имени В.Н. Татищева «17» октября 2024 г., протокол заседания № 3.

Заведующий кафедрой фундаментальной биологии
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Астраханский государственный
университет имени В.Н. Татищева»
доктор биологических наук,
доцент

Ломтева Наталья Аркадьевна

Профессор кафедры фундаментальной биологии
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Астраханский государственный
университет имени В.Н. Татищева»
доктор биологических наук,
доцент

Курьянова Евгения Владимировна

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный университет имени В.
Н. Татищева» Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а.

Тел.: (8512) 24-68-00

e-mail: asu@asu.edu.ru

Сайт: <http://www.asu.edu.ru>

