

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента на диссертацию**  
**Филипович Татьяны Александровны**  
**«Механизмы взаимодействия центральных и периферических хеморецепторов**  
**в регуляции дыхания при моделировании апноэ»,**  
**представленную на соискание ученой степени**  
**кандидата биологических наук по специальности**  
**14.03.03. – «патологическая физиология»**

На основании анализа материалов диссертационной работы Т.А. Филипович «Механизмы взаимодействия центральных и периферических хеморецепторов в регуляции дыхания при моделировании апноэ», автореферата и опубликованных работ официально заключаю следующее.

*Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представляется к защите, со ссылкой на область исследования паспорта соответствующей специальности, утвержденного ВАК*

Кандидатская диссертация Т.А. Филипович «Механизмы взаимодействия центральных и периферических хеморецепторов в регуляции дыхания при моделировании апноэ» представляет собой завершенное исследование, посвященное решению злободневной научной задачи по экспериментальному моделированию остановки дыхания путем локальной аппликации анестетика на область центральных хеморецепторов вентральной поверхности ствола головного мозга наркотизированных лабораторных крыс. До сих пор оставался невыясненным вопрос о механизмах развития апноэ в условиях наркоза или сна при блокаде функций центральных хеморецепторов, расположенных вне нейронных сетей дыхательного центра. Тема диссертации Т.А. Филиппович, ее содержание, изучаемые предмет и объект исследования, используемые методы соответствуют п. I отрасли науки – биологические науки, п. II формуле специальности – патологическая физиология, п. III (раздел 3 – изучение общих закономерностей и механизмов развития апноэ, 4 – природа и механизмы развития патологического процесса, 5 – общие закономерности нарушений деятельности различных органов и систем) согласно Паспорту специальности 14.03.03 – «патологическая физиология», утвержденного Приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116

*Актуальность темы диссертации*

Диссертационная работа Т.А. Филипович выполнена в русле традиционных для ученых многих стран мира фундаментальных исследований закономерностей функционирования жизненно важных центров в условиях сна и бодрствования. Многочисленность научных статей до сих пор по данному вопросу обусловлена сложностью и недостаточной изученностью организации нейронных сетей витальных центров. Необходимость проведения фундаментальных исследований в данной области патологической физиологии обусловлена наличием клинических данных о ежегодной смертности от остановки дыхания во сне. Например, в США

эта цифра ежегодно составляет около 38 тысяч работоспособных граждан. Для предотвращения внезапной смерти во сне от апноэ клиницисты рекомендуют неинвазивную вентиляцию легких с помощью специальных дорогостоящих приборов для обеспечения газообмена в случае развития апноэ. Своебразный паллиативный и не очень комфортный подход к решению данной клинической проблемы обусловлен недостаточностью фундаментальных сведений по данному вопросу для разработки иных способов профилактики апноэ.

В связи с этим, Филипович Т.А. в экспериментальных исследованиях акцентировала внимание на уточнение патофизиологических механизмов развития апноэ во сне или под наркозом. Предварительно, с помощью гистологических методов докторант детализировала особенности хеморецепторных структур, расположенных на вентральной поверхности ствола головного мозга. В опытах на наркотизированных лабораторных крысах Филипович Т.А. доказала, что аппликация на хеморецепторные структуры ствола головного мозга лидокаина (0,01%-0,1%-1,0%) сопровождается мгновенной остановкой дыхания. В определенной степени эта экспериментальная модель позволяла объяснить доминирование фатального апноэ во сне в обыденной жизни у лиц после употребления больших доз алкоголя. Важным наблюдением для клинической практики был факт отсутствия обструктивных явлений в воздухоносных путях у лабораторных животных, что позволяло объяснить присутствие апноэ во сне у лиц с отсутствием обструкций в трахее и бронхах. Таким образом, приведенная выше аргументация подчеркивает актуальность темы докторской работы Т.А. Филипович.

### *Степень новизны результатов докторской и научных положений, выносимых на защиту*

Полученные в работе результаты обладают новизной и имеют большую значимость для современной физиологии и медицины. Автор выносит на защиту **три положения**, суммирующие результаты сложных электрофизиологических, гистологических, электронно-микроскопических, а также биохимических исследований.

Докторантом получены новые экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что нейронные сети вентральных отделов продолговатого мозга осуществляют интеграцию сигналов от периферических и центральных хеморецепторов в норме и при патологии. Процесс интеграции хеморецепторных сигналов является основой для инициации и стабилизации центральной инспираторной активности и постоянного взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем с целью поддержания дыхательного гомеостазиса и обеспечения эффективного функционирования и приспособления организма к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды;

Убедительно показано, что функциональная активность медуллярных хеморецепторов, реагирующих на колебания в вентральных отделах продолговатого мозга водородных ионов и молекул углекислого газа, а также на сдвиг окислительно-восстановительных процессов в головном мозге, является ключевым

условием для стабильной генерации центральной инспираторной активности, регуляции деятельности сердца и поддержания дыхательного гомеостазиса в организме;

Продемонстрировано, что структурные и ультраструктурные особенности нейроглиальных и нейрососудистых взаимоотношений вentralных отделах продолговатого мозга крыс линии Вистар являются основой для устойчивого контроля и поддержания оптимального дыхательного гомеостазиса на уровне ствола головного мозга и всего организма.

### ***Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Сформулированные в диссертации выводы обоснованы и вытекают из представленных результатов экспериментальных исследований. Т.А. Филипович выполнила большой объем сложных экспериментальных исследований *in vivo* (например, электрофизиологические данные получены в острых опытах на 95 белых крысах-самцах). Представленные в диссертации результаты экспериментов по их количеству и качеству достаточны для анализа, научных обобщений и объективных выводов. Высокий уровень проведенных исследований, результаты которых представлены на 32 рисунках, статистическая обработка данных подтверждают достоверность полученных результатов.

Выводы, а также сделанное на их основе заключение обоснованы и в целом соответствуют материалам диссертации и публикациям автора. Содержание автореферата полностью соответствует материалам, представленным в диссертации.

### ***Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию***

Диссертация Т.А. Филипович содержит совокупность новых положений, имеющих значение для развития фундаментальных и прикладных исследований в области патологической физиологии. Полученные автором новые экспериментальные данные относительно механизмов формирования дыхательного ритма у наркотизированных лабораторных крыс представляют прикладной интерес для клиницистов в процессе клинического обследования пациентов, сообщающих сведения, полученные от близких и родственников, о периодически наступающих у них остановках дыхания во время дневного или ночного сна.

Диссидентант помимо экспериментальных исследований участвовал также совместно с клиницистами в наблюдениях пациентов в РНПЦ оториноларингологии МЗ РБ.

Данные диссертационной работы Т.А. Филипович явились основой для обоснования разделов ЭУМК 04 (Теоретический раздел, обязательная часть) и использованы в учебной дисциплине «Физиология» для студентов/ слушателей специальности 1-88 01 01 «Физическая культура (по направлениям)» и других специальностей Белорусского государственного университета физической культуры. Рекомендация к внедрению получена на заседания кафедры физиологии и биохимии этого университета (протокол № 6. от 15 декабря 2021 г.).

### ***Опубликованность результатов диссертации в научной печати***

Результаты диссертационного исследования автора опубликованы в 25 печатных научных работах: 16 статей в научных журналах (похвально, что 4 – единолично), 1 статья без соавторов – в сборнике материалов конференции, 8 тезисов докладов (из них 2 – без соавторов, 1 – в Украине и 1 – в Сербии). Общее количество авторских листов публикаций по теме диссертации – 8,21, из них опубликовано соискателем лично – 1.53.

Печатные научные работы полностью отражают содержание диссертации и полученные диссидентом основные результаты. Объем публикаций соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РБ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Основные разделы диссертационной работы были достаточно широко представлены на республиканских и международных конференциях и симпозиумах.

### ***Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК Республики Беларусь***

Относительно оформления диссертационной работы Т.А. Филипович можно сказать следующее.

Работа построена по традиционному типу в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий» ВАК Республики Беларусь. Диссертация изложена на 122 страницах и включает: введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования (2 -я глава), изложение результатов собственных исследований (4 главы), анализ и обсуждение полученных данных, заключение, библиографический список, включающий 242 источника литературы (34 – на русском, 208 – на английском языке), список публикаций соискателя – 25 работ. Диссертация очень хорошо иллюстрирована 32 рисунками..

. В обзоре литературы (18 страниц) соискатель детально проанализировала литературные сведения о центральных механизмах генерации дыхательного ритма и сердечной деятельности, о периферических механизмах контроля дыхательного ритма, легочной вентиляции и функционировании сердца, а также данные о контроле легочной вентиляции при развитии апноэ центрального генеза и при развитии апноэ во сне. Судя по обзору, соискатель очень хорошо знакома с мировой литературой, связанной с многосторонней областью ее исследований.

При чтении 2-й главы диссертации «Материалы и методы исследования» видно, что соискателем для решения поставленных задач был использован достаточный арсенал методов и методик.

Диссертационная работа отличается ясным, логическим построением, а также педантичностью оформления материала. Полученные автором результаты полностью отражены в опубликованных работах, доказаны на основе общепринятой научной методологии и объективно оценены в сопоставлении с известными данными литературы.

О новизне, научной, практической и социальной значимости полученных результатов уже сказано выше.

При рассмотрении и анализе представленных в диссертации экспериментальных данных возникли некоторые вопросы и небольшие замечания:

1. Хотелось бы выяснить, всегда ли наблюдалась остановка дыхания при аппликации анестетика на область центральных хеморецепторов?
2. Каков предположительный механизм нарушения генерации дыхательного ритма при аппликации анестетика на центральные хеморецепторы?
3. В работе использованы крысы-самцы, а что известно из научной литературы о развитии апноэ у крыс-самок?
4. Заинтересовали ли клиницистов полученные в экспериментах факты о механизмах развития апноэ?

В диссертации имеются отдельные стилистические и грамматические оплошности. В частности, некорректное выражение «...уровень тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов...» (с.35 диссертации), непонятно, почему в «Перечень условных обозначений» (с.4 диссертации) внесены химические формулы кислорода, углекислого газа и иона водорода, которые знает любой школьник .

Приведенные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокой научной и практической ценности полученных результатов и сформулированных на их основе выводов диссертации.

### *Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует*

Исходя из анализа текста автореферата и данных, приведенных в диссертационной работе, результаты которой диссертант представила на 4 научных форумах и конференциях, учитывая полноту опубликования материалов в открытой печати (25 работ), в том числе в Беларуси, Украине и Сербии, можно заключить, что научная квалификация Т.А. Филипович полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК РБ к соискателям ученой степени кандидата биологических наук.

### **Заключение**

По актуальности темы, методическому выполнению, новизне полученных результатов, их фундаментальной и прикладной значимости, содержанию и оформлению диссертация Т.А. Филипович «Механизмы взаимодействия центральных и периферических хеморецепторов в регуляции дыхания при моделировании апноэ» является завершенной квалифицированной научной работой и полностью отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» ВАК Республики Беларусь. Диссертационная работа соответствует специальности 14.03.03. – «патологическая физиология». Автор диссертационного исследования, Филипович Татьяна Александровна несомненно заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук.

Считаю, что ученая степень кандидата биологических наук может быть присуждена Т.А. Филипович за получение новых научно обоснованных результатов в области патологической физиологии, включающих следующее.

1. Уточнение структурных и ультраструктурных особенностей нейроглиальных и нейрососудистых взаимоотношений вентральных отделах продолговатого мозга крыс линии Вистар, что является основой для интеграции функциональных процессов нервной и кровеносной систем на уровне ствола головного мозга;
2. Установление в вентральных отделах продолговатого мозга распределения вблизи стенки микрососудов тел и отростков нейронов, а также глиальных элементов. Аналогичная архитектура терминалей нервов зафиксирована при электронно-микроскопическом исследовании в области каротидного тельца, что является структурной основой для реализации рецепторной функции и оперативного сопоставления на уровне дыхательного и сосудодвигательного центров афферентной информации от центральных и периферических хеморецепторов.
3. Обоснование триггерной роли медуллярных хеморецепторов в генерации центральной инспираторной активности в условиях прироста в ткани мозга количества ионов водорода и молекул углекислого газа, а также при изменении функционального состояния окислительно-восстановительных процессов в вентральных отделах продолговатого мозга. Угнетение функциональной активности медуллярных хеморецепторов с помощью анестетика у наркотизированных крыс линии Вистар сопровождается нарушением контроля вариабельности сердечного ритма и фатальной блокадой диафрагмальной активности.
4. Доказательство, что при угнетении тонуса ретикулярной формации ствола головного мозга в условиях наркоза целесообразно применять ингаляцию гиперкапнически-гипероксической газовой смеси для активации генератора центральной инспираторной активности.

Главный научный сотрудник,  
доктор биологических наук, профессор,  
член-корреспондент НАН Беларусь  
Государственного научного учреждения  
«Институт биофизики и клеточной инженерии»  
Национальной академии наук Беларусь

*Слобожанина* Е.И. Слобожанина

17.10.2022

