

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Гладковой Жанны Анатольевны «Особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

В соответствии с требованиями параграфа 43 «Положения о совете по защите диссертаций» ВАК Республики Беларусь на основании изучения диссертационной работы, автореферата и опубликованных работ официально заключаю следующее.

Соответствие научных результатов диссертации и положений, выносимых на защиту, специальности и отрасли науки, по которым представлена диссертация

Тема диссертации Гладковой Жанны Анатольевны «Особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии», предмет и объект исследования, цель, задачи, полученные научные результаты, положения, выносимые на защиту, соответствуют паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология, как области науки, занимающейся изучением жизнедеятельность больного организма, природы и общих закономерностей возникновения, развития, течения и исхода патологических процессов и болезней, а именно пунктам 1 (Экспериментальное моделирование патологических процессов и болезней, разработка классификации и номенклатуры болезней, изучение социальных аспектов ее развития) и 3 (Общий патогенез: раскрытие механизмов устойчивости организмов к действию болезнестворных факторов, изучение общих закономерностей и механизмов развития болезни, процессов выздоровления и умирания) раздела III области исследования, отрасли науки – биологические науки, утвержденного Приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 апреля 2018 г. № 116.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Гладковой Жанны Анатольевны «Особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии» посвящена актуальной проблеме экспериментальной медицины и биологии, выяснению значимости токсинов бактериального происхождения в жизнедеятельности здорового и больного организма и в

частности выявлению особенностей морфо-функциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимости в процессах жизнедеятельности, формирования частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, глубокой температуры тела, длительности латентного периода ноцицептивной реакции у крыс в условиях бактериальной эндотоксинемии.

Общеизвестно, что ведущим универсальным звеном в патогенезе нарушений жизнедеятельности при различных состояниях и заболеваниях как инфекционной, так и не инфекционной природы является токсинемия, и бактериальная эндотоксинемия, в частности.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются одними из самых распространенных заболеваний в мире и главной причиной смерти людей во всем мире. Увеличение средней продолжительности жизни и старение населения приводят к повышению частоты встречаемости сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, в развитии которых задействованы бактериальные эндотоксины, одним из основных источников которых является кишечник. Изменение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и последующим развитием бактериальной эндотоксинемии способствует возникновению расстройств в деятельности сердечно-сосудистой системы. В экспериментах на животных показано, что одним из факторов возникновения болезней Паркинсона, Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза является липополисахарид *E. coli*.

Установление характера изменений процессов жизнедеятельности, формирования компенсаторно-приспособительных реакций организма при бактериальной эндотоксинемии, функционального состояния структур головного мозга, ответственных за центральную регуляцию витальных функций организма при хроническом апплицировании бактериального эндотоксина на слизистую оболочку полости носа крыс позволило конкретизировать факторы, способствующие развитию сердечно-сосудистой патологии и нейродегенеративных процессов, что является актуальным и определяет целесообразность настоящего исследования. В связи с этим диссертационное исследование Гладковой Ж.А. и представляет несомненную научную ценность для развития современной патологической физиологии.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

В ходе решения поставленных задач Жанна Анатольевна получила ряд новых научных данных, отраженных в положениях, выносимых на защиту.

Новизна научных положений, выносимых на защиту, подтверждается отсутствием аналогичных работ в научных учреждениях страны и зарубежья, получением значимых научных данных с использованием современных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам.

Наиболее значимыми являются следующие результаты. Диссертантом впервые установлены особенности изменений частоты разрядов нейронов каудальных/ростральных участков вентролатеральных отделов и ядра солитарного тракта у наркотизированных крыс как после однократного внутривенного, так и длительного интраназального апплицирования липополисахарида *E. coli* в различных дозах. Впервые выявлены гистоструктурные изменения в ядре солитарного тракта, каудальных и ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга (возрастание тяжести поражения, степени поражения, объема поражения нейронов, глиального индекса), участвующих в регуляции сердечной деятельности, зависимость их выраженности от дозы введенного эндотоксина в результате длительной ежедневной аппликации липополисахарида *E. coli* на слизистую оболочку полости носа крыс. Впервые изучены особенности изменений спонтанной электрической активности нейронов ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, глубокой температуры тела у крыс в ответ на внутривенное введение и интраназальное апплицирование различных доз липополисахарида *E. coli* в условиях действия в организме как стимулятора центральных α_2 -адренорецепторов клонидина, так и блокатора периферических α_1 -адренорецепторов урапидила.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Основные положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационной работы являются обоснованными как результатами проведенного собственного исследования, так и общепринятыми концепциями современной патофизиологии.

Поставленные в работе задачи решены с использованием валидных и общепринятых методов (электрофизиологические, гистологические, морфометрические, статистические) на репрезентативной выборке животных.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных электрофизиологических, гистологических, морфометрических методов, статистической обработки и анализа данных: табличного процессора Microsoft Excel (Microsoft Office 2021; Microsoft, Inselt, США), статистической программы «Statistica 10» (StatSoft, Inselt, США).

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

Диссертационное исследование выполнялось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института физиологии НАН Беларусь в рамках 5-ти научных исследований лаборатории нейрофизиологии. Диссертация Гладковой Ж. А. характеризуется несомненной научной и прикладной значимостью. В частности, полученные результаты вносят определенный вклад в существующие представления о механизмах развития нейродегенеративных заболеваний головного мозга, возможных мишениях для профилактики и терапии данной группы заболеваний. Полученные данные о влиянии бактериального эндотоксина на витальные центры головного мозга при его длительном интраназальном введении могут быть использованы при проведении экспериментальных исследований по изучению центральных механизмов развития сердечно-сосудистых патологий и нейродегенеративных процессов.

Экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования состоит в обнаружении особенностей морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимости в реализации витальных процессов как после внутривенного введения, так после интраназальной аппликации бактериального эндотоксина в различных дозах, что является обоснованием необходимости разработки и применения тест-систем для определения содержания ЛПС *E. coli* в крови у пациентов с нейродегенеративной и сердечно-сосудистой патологией. Полученные данные об особенностях влияния ЛПС *E. coli* на импульсную активность нейронов ядра солитарного тракта в условиях предварительного введения в организм антигипертензивных препаратов послужат научным обоснованием необходимости корректировать дозы назначаемых лекарственных средств данной группы пациентам с нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися бактериальной эндотоксемией.

Материалы диссертации могут быть рекомендованы к включению в курсы лекций на кафедрах медико-биологического профиля. Подтверждением прикладного значения работы Гладковой Жанны Анатольевны является использование полученных результатов в образовательном процессе учреждений образования «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка» (учебные дисциплины «Физиология человека и животных», «Возрастная физиология и школьная гигиена» и др.) и «Белорусский государственный университет физической культуры» (учебная дисциплина «Физиология»), в научно-исследовательской работе

Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», что подтверждено соответствующими актами внедрения.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 28 печатных работ, в том числе 8 статей (1 – без соавторов) в научных журналах, соответствующих части первой пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 9 статей в рецензируемых сборниках научных трудов и материалов конференций (5 – без соавторов), 11 тезисов докладов в сборниках материалов конференции (7 – без соавторов, 3 – в странах дальнего зарубежья на английском языке). Общий объем опубликованных работ составил 3,9 авторского листа. Материалы диссертации докладывались на 10 научных конференциях республиканского и международного значения, что говорит о должном уровне их апробации.

Все это дает основание считать, что вынесенный на защиту материал достоверен, обладает необходимой степенью новизны и хорошо известен научному сообществу.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Гладковой Ж. А. оформлена в соответствии с современными требованиями Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь и изменениями в Инструкции по оформлению диссертации, автореферата и публикаций по теме диссертации. Диссертационная работа Гладковой Ж. А. изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, главы анализа и обобщения полученных результатов, заключения, библиографического списка, включающего 200 источников литературы (40 – на русском, 160 – на английском языках), списка публикаций соискателя – 28 работ, приложения. Материал диссертационного исследования представлен на русском языке и содержит 35 рисунков, 6 таблиц.

В разделе «Общая характеристика работы» приведены в соответствии требования ВАК Республики Беларусь все необходимые сведения.

Аналитический обзор включает подробную информацию об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме. В обзоре литературы рассматриваются материалы публикаций, посвященных вопросам центральной регуляции витальных функций организма у высших

млекопитающих, непосредственной роли структур вентролатеральной поверхности продолговатого мозга в регуляции функций сердечно-сосудистой системы, влиянии бактериальных эндотоксинов на висцеральные функции организма и участии липополисахарида *E. coli* в патогенезе неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Автором работы в обзоре сделан акцент на то, что имеющиеся литературные данные о влиянии липополисахарида *E. coli* на головной мозг фрагментарны и не позволяют ответить на вопрос, что происходит в центральных отделах, ответственных за регуляцию работы сердечно-сосудистой системы при бактериальной эндотоксикемии. Содержание обзора свидетельствует о хорошем знании диссидентом современного состояния решаемой научной проблемы, что также подтверждается цитированием большого количества статей, опубликованных в течение последних лет. В конце обзора сделаны выводы. Автором четко сформулированы представления об изучаемой проблеме и выделены нерешенные вопросы. В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны материалы и методы исследования: электрофизиологические, гистологические, морфометрические, статистические. Автором были соблюдены биоэтические принципы проведения острых и хронических экспериментов.

Результаты собственных исследований представлены в трех главах. Глава 3 состоит из пяти разделов и содержит данные о влиянии внутривенного и хронического интраназального введений липополисахарида *E. coli* на частоту разрядов нейронов структур продолговатого мозга, частоту сердечных сокращений, длительность латентного периода ноцицептивной реакции и глубокую температуру тела крыс. В главе 4 в пяти разделах представлены результаты гистологического исследования каудальных/ростральных участков вентролатеральных отделов и ядра солитарного тракта крыс после хронической интраназальной аппликации липополисахарида *E. coli*. Глава 5 состоит из 2 разделов и содержит сведения о особенностях изменений импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, глубокой температуры тела крыс на действие бактериального эндотоксина в условиях предварительного введения в организм животных как α_2 -адреномиметика клонидина, так и α_1 -адреноблокатора урапидила. Каждая глава и раздел завершаются выводами. Глава 6 представляет собой анализ и обобщение полученных результатов.

Заключение состоит из двух разделов: основных научных результатов диссертации и рекомендаций по практическому использованию результатов. Основные результаты представлены в виде 4 выводов, которые четко

сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы и оформлен в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, докторской и кандидатской диссертаций в виде научного доклада, автореферата докторской и кандидатской диссертаций и публикаций по теме докторской и кандидатской диссертаций, утвержденной Постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28 февраля 2014 года № 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 22 августа 2022 года № 5).

Вместе с тем по данной работе имеются некоторые частные замечания и вопросы. Что касается вопросов:

1. Хотелось бы услышать аргументацию докторанта по вопросу, чем обусловлен выбор блокатора периферических α_1 -адренорецепторов урапидила с целью выяснения значимости функционального состояния центральных структур (структур продолговатого мозга) в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии. Ведь целью исследования, как указано в диссертации, было выяснение особенностей морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных функций при бактериальной эндотоксинемии.

2. Как указывает автор диссертационной работы внутривенное введение бактериального эндотоксина в разных дозах у наркотизированных крыс наряду с изменениями импульсной активности нейронов в структурах продолговатого мозга не приводило к повышению температуры тела, а после интраназальной аппликации эндотоксина у наркотизированных крыс имело место повышение температуры тела. Вопрос. Как можно объяснить факт, что один и тот же эндотоксин, в аналогичных условиях (у наркотизированных крыс) в зависимости от пути поступления в организм, оказывает неоднозначный эффект на температуру тела?

3. Чем объясняет автор работы различие способов введения в организм животных бактериального эндотоксина у наркотизированных (внутривенное введение) и ненаркотизированных крыс (внутрибрюшинное введение)? Почему при изучении влияния эндотоксина *E. coli* изменения систолического артериального давления и латентного периода ноцицептивной реакции эндотоксин вводили внутрибрюшинно, а не внутривенно?

4. Хотелось бы также получить ответ на вопрос, почему автор работы ограничился только выяснением особенностей изменением частоты разряда нейронов в ответ на введение в организм бактериального эндотоксина в условиях системного действия адреноблокаторов только в ядрах солитарного

тракта, оставив без внимание каудальные и ростральные участки центральных отелов продолговатого мозга?

5. Автором диссертации изучалось влияние как внутрибрюшинного, так и интрагастрального введения липополисахарида *E. coli* на систолическое артериальное давление. Однако, особенности изменения систолического артериального давления у крыс при действии бактериального эндотоксина в условиях предварительного введения в организм как α_2 -адреномиметика клонидина, так и α_1 -адреноблокатора урапидила не выяснялись. Хотелось бы узнать, почему?

В качестве замечания:

1. Желательно было бы в работе описать процедуру неинвазивной регистрации систолического артериального давления у ненаркотизированных животных. Регистрацию систолического артериального давления производили у животных в условиях свободного поведения или в специальных установках с использованием аппаратно-программного комплекса.

Неудачные выражения и предложения:

«..... определение патогенеза», стр. 27 диссертации;

«..... системное введение бактериального эндотоксина», стр. 28 диссертации;

«..... патогенез болезни Альцгеймера основан на теории, согласно которой.....», стр. 30 диссертации;

«Полученные данные о свидетельствуют о влиянии эндотоксина *E. coli* на организм животных при реализации витальных процессов в условиях бактериальной эндотоксинемии», стр. 87 диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

На основании всего вышеизложенного можно сделать вывод, что диссертационная работа Гладковой Жанны Анатольевны «Особенности моррофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии» представляет собой солидное и профессионально выполненное исследование, соответствующее статусу научно-квалификационного труда. В ней содержится решение актуальной задачи, а именно, выяснению особенностей структурно-функциональных изменений отделов продолговатого мозга и их значимости в изменении частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, температуры тела, длительности латентного периода ноцицептивной реакции

у крыс при бактериальной эндотоксинемии, вызываемой эндотоксином *E. coli* в разных дозах и способах введения в организм.

Заключение

Диссертация Ж. А. Гладковой на тему: «Особенности морфофункциональных изменений структур продолговатого мозга и их значимость в реализации витальных процессов при бактериальной эндотоксинемии» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, является законченным, самостоятельным, квалифицированным научным исследованием.

По актуальности, научной новизне, теоретической и прикладной значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология работа Ж. А. Гладковой соответствует требованиям п. 20 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь №560 от 17.11.2004 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь №190 от 02.06.2022).

Считаю, что ученая степень кандидата биологических наук по указанной специальности может быть присуждена Гладковой Ж.А. за новые научно обоснованные результаты в области экспериментальной медицины, позволившие:

- установить характер изменений частоты разрядов нейронов каудальных/ростральных участков вентролатеральных отделов продолговатого мозга, ядра солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, систолического артериального давления, продолжительности латентного периода ноцицептивных реакций и температуры тела у крыс Вистар как после внутривенного введения, так и хронического интраназального апплицирования липополисахарида *E. coli* в разных дозах;
- выявить нейродегенеративные изменения в каудальных и ростральных участках вентролатеральных отделов продолговатого мозга, ядра солитарного тракта, черной субстанции, базальных ядрах головного мозга крыс Вистар после хронической аппликации липополисахарида *E. coli* на слизистую оболочку полости носа крыс и их зависимость от дозы введенного эндотоксина;
- выяснить особенности изменений импульсной активности нейронов солитарного тракта, частоты сердечных сокращений, глубокой температуры тела в ответ на внутривенное введение и интраназальное апплицирование различных доз бактериального эндотоксина в условиях действия в организме

как стимулятора центральных α_2 -адренорецепторов клонидина, так и блокатора периферических α_1 -адренорецепторов урапидила.

Таким образом, основные научные результаты диссертации Гладковой Ж.А. в совокупности вносят существенный вклад в решение важной научно-практической задачи экспериментальной медицины, а именно выяснение характера изменений функционального состояния структур головного мозга, ответственных за центральную регуляцию витальных функций организма, и формирование компенсаторно-приспособительных реакций организма при бактериальной эндотоксинемии в зависимости от дозы и пути поступления в организм бактериального эндотоксина *E. coli*.

Выражаю свое согласие на размещение отзыва на диссертацию на сайте государственного научного учреждения «Институт физиологии НАН Беларусь».

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой
патологической физиологии
Белорусского государственного
медицинского университета,
д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларусь,
заслуженный деятель науки Республики Беларусь

Ф.И.Висмонт

