

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию Маркова Михаила Александровича «Новая модель вторичной легочной гипертензии, ассоциированная с односторонней хронической ишемией зоны каротидных телец», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5. – «физиология человека и животных»

Диссертационная работа Маркова М.А. посвящена созданию новой адекватной модели вторичной легочной гипертензии, связанной с односторонней хронической ишемией каротидных телец и изучению на ее основе механизмов патогенеза сердечно-сосудистых нарушений.

Актуальность проблемы и степень ее разработанности.

Согласно данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти во всем мире. Так, в 2021 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. В настоящее время хорошо известно, что сердечно-сосудистая патология нередко ассоциирована с легочной гипертензией, которая в первую очередь провоцирует тяжелую кардиальную дисфункцию, обусловленную развитием правожелудочковой сердечной недостаточности, острое проявление которой нередко приводит к мгновенной смерти пациентов. Для предупреждения и эффективного лечения легочной гипертензии необходимо понимание основополагающих триггерных механизмов патогенеза этого заболевания.

В настоящее время фундаментальные механизмы развития легочной гипертензии изучены недостаточно, однако необходимость их объективного понимания очевидна. Следует подчеркнуть, что большинство фундаментальных морфо-физиологических и биохимических задач, обсуждаемой в диссертации проблемы, невозможно решить в исследованиях на человеке в силу многих клинических противопоказаний, а также норм этического характера. Поэтому доклинические исследования взаимообусловленности физиологических процессов, представленные в диссертационном исследовании Маркова М.А., выполнены на разработанной им адекватной модели лабораторных животных. Аргументируя во введении актуальность темы диссертации, автор объективно проанализировал применение для этих целей экспериментальные модели других

авторов. Кроме того, автор обосновал результаты ретроспективного исследования пациентов с атеросклеротической бляшкой в каротидной области.

Все это позволяет заключить, что актуальность темы диссертационного исследования Маркова М.А. не вызывает сомнения. Ее успешное решение открывает новые перспективы не только для выяснения фундаментальных основ патофизиологии, патоморфологии и биохимия патологических состояний при легочной гипертензии, что крайне важно для медицинской науки, но и для разработки тактики эффективного лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты исследования, их новизна и научно-теоретическая значимость

По существу, диссертация Маркова М.А. направлена на создание новой адекватной модели вторичной легочной гипертензии, ассоциированной с односторонней хронической ишемией зоны каротидных телец, и изучение морфологических и функциональные свойства легочных артерий у крыс с односторонним удалением каротидных телец. Кроме того, автор изучил влияние атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии на состояние малого круга кровообращения у пациентов.

Текст диссертации оформлен по традиционному, общепринятому стилю. Он изложен на 128 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка цитированной литературы и приложения. Список литературы включает 129 источников отечественных и зарубежных авторов. Работа хорошо иллюстрирована 31 рисунком и 10 таблицами, представленными в приложении, что значительно облегчает восприятие результатов исследований.

Приступая к оценке диссертационной работы Маркова М.А., следует отметить, прежде всего, ее главную особенность – это экспериментально-клиническое исследование, которое носит комплексный характер изучения сложной медико-биологической проблемы. В контексте своего исследования автор выступает как физиолог, морфолог и биохимик, стремящийся на разработанной им экспериментальной модели в исследованиях *in vivo* и *in vitro* изучить влияние односторонней перевязки общей или наружной сонной артерии у крыс с односторонним удалением каротидных телец на морфо-

функциональные свойства легочных артерий. Кроме того, проецируя результаты острых экспериментов на клинические исследования, Марков М.А. убедительно обосновал и оценил влияние атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии у пациентов на состояние малого круга кровообращения.

Цель и задачи исследования сформулированы конкретно, что позволяет оценить научную новизну, и перспективы логически построенной работы.

Литературный обзор диссертации дает полное представление о современном состоянии изученности проблемы. Значительная его часть посвящена симпатической нервной системе, ее физиологическим особенностям в некоторых органах и тканях, а также роли симпатической нервной системы в развитии легочной гипертензии. Подробно описывая клинико-физиологические особенности проявления легочной гипертензии, автор всесторонне раскрыл влияние различных факторов на состояние гладких мышц сосудов легких и их роль в развитии патологии. Таким образом, обзор литературы полностью соответствует своему назначению – служить научно-теоретической базой нового диссертационного исследования.

Одна из научных заслуг Маркова М.А. заключается в том, что он впервые разработал новую адекватную модель для изучения легочной гипертензии – модель с хронической односторонней ишемией каротидных телец.

Анализируя методические подходы, следует отметить, что экспериментальная часть работы выполнена с помощью современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Понимая, что проявление любых процессов в живой системе заключается в единстве функции, структуры и химизма, Марков М.А. последовательно и всесторонне изучил большой экспериментальный и клинический материал, используя современные физиологические, морфологические и биохимические методы исследования.

Для решения поставленных задач автор выполнил физиологические исследования на изолированных сосудах, анализируя их морфологию гистологическими и макроанатомическими методами, провел молекулярно-биологические исследования легочных сосудов, где выделял РНК и проводил анализ методом ПЦР.

Методологически и методически правильный подход позволили автору

получить объективную информацию о формировании легочной гипертензии на модели с хронической односторонней ишемией каротидных телец.

Фактический материал обработан статистически с помощью методов системного анализа, общепринятых в медико-биологических исследованиях, с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA 10». Поэтому достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Автор получил большой фактический материал, позволивших обосновать выбор модели ишемии каротидных телец и удаления каротидных телец, а также доказать ее более высокую адекватность среди множества других моделей. Впервые убедительно доказан факт, что именно ишемия каротидных телец, а не ишемия каротидного синуса и головного мозга влияет на развитие изменений в легочных артериях. Эти результаты подтверждены гистологическими и биохимическими исследованиями.

На основании анализа полученного материала Маркова М.А. делает принципиально важный для физиологии вывод, о том, что за развитие легочной гипертензии отвечает ишемия каротидных телец. Вместе с тем, сделаны несколько методических указаний как, достичь необходимого результата при перевязке разных участков наружной сонной артерии.

Большим и наиболее трудоемким разделом работы является попытка создать модель удаления каротидных телец. После многочисленных попыток автор приходит к выводу, о том, что в отличие от модели ишемии каротидных телец, невозможно разработать альтернативную операцию по их «выключению». Нельзя не согласиться с мнением автора о том, что даже в случае пересечения правильного нерва невозможно исключить того, что частично каротидные тельца могут иннервироваться и другими нервами. Это может зависеть и от индивидуальных особенностей крысы. В связи с этим единственно возможной является операция с полным удалением каротидных телец.

Полученные результаты послужили основой для изучения NO-индуцированного расслабления легочных артерий. Изучая эти процессы, автор аргументировано обосновал вывод о том, что в случае гипертрофии гладких мышц легочных артерий в NO-опосредованном расслаблении может возрасти роль растворимой гуанилатциклазы (рГЦ). Анализируя результаты этих исследований Марков М.А. впервые доказал, что при ишемии рецепторов

области бифуркации общей сонной артерии наблюдается смещение путей NO-индуцированного расслабления легочных артерий от независимых от растворимой гуанилатциклазы к опосредуемым рГЦ.

Еще одной заслугой автора является логическое дополнение работы исследованием активности симпатической нервной системы в хроническом эксперименте у крыс с ишемией каротидных телец и с удалением каротидных телец. Это обусловлено тем, что при гипоксии с каротидных телец запускаются реакции, связанные с активацией симпатической нервной системы. Поэтому Марков М.А. изучил вопрос о влиянии симпатической нервной системы на экспрессию рГЦ в гладкомышечных клетках легочных артерий. Этот вопрос на данный момент не изучен. Он обнаружил факт усиления активности симпатической нервной системы, который подтверждается результатами по барорефлексу в группе крыс с удалением каротидных телец. Марков М.А. аргументировано объясняет это тем, что спустя месяц после удаления каротидных телец симпатическая нервная система все же активизируется, что приводит к снижению роли растворимой гуанилатциклазы.

Для оценки клинической значимости полученных результатов автор сопоставил экспериментальные данные с результатами клинических исследований. С этой целью он провел ретроспективное исследование историй болезни. В качестве клинического состояния, сходного с исследуемыми моделями, были выбраны пациенты с атеросклеротической бляшкой в области бифуркации общей сонной артерии. Важное научно-практическое значение имеют результаты, доказывающие, что у пациентов с гемодинамически значимой атеросклеротической бляшкой в области бифуркации общей сонной артерии признаки легочной гипертензии встречаются чаще, чем у пациентов с гемодинамически незначимой бляшкой. Можно согласиться с автором, что один из механизмов реализации влияния каротидных телец на функциональные свойства легочных артерий – рефлекторный.

Обоснованность научных положений и выводов диссертации

Результаты диссертации имеют высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Доказательства обоснованности и достоверности результатов исследований заключаются в том, что:

– исследования проведены на больших выборках экспериментальных животных;

- выводы сделаны на основании комплексного, многоаспектного исследования новой модели вторичной легочной гипертензии, ассоциированной с односторонней хронической ишемией зоны каротидных телец;
- автор использовал большой набор современных, высокоинформативных морфо-физиологических и биохимических методов исследования;
- изучен широкий спектр функциональных показателей;
- полученные результаты закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором;
- весь цифровой материал обработан статистически с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.

Выводы диссертации вытекают из основных научных положений, защищаемых автором. Они сформулированы конкретно, имеют научное и практическое значение.

Автореферат и научные публикации полностью отражают содержание диссертации.

Результаты исследований хорошо представлены в печати. Опубликованы 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах Scopus, Web of Science и 9 тезисов докладов, представленных на международных и всероссийских научных конференциях.

Практическая значимость работы состоит в том, что:

- экспериментальная модель вторичной легочной гипертензии, связанная с хронической односторонней ишемией каротидных телец, может использоваться при исследованиях патофизиологических механизмов и фармакологии легочной гипертензии.
- выявление атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии у пациентов может являться прогностическим признаком развития вторичной легочной гипертензии, требующей коррекции.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов работы

Результаты работы рекомендуется использовать в прикладной физиологии и медицине в качестве физиологически обоснованных мероприятий при разработке эффективных способов профилактики и лечения сердечно-сосудистых нарушений, а также в качестве научного и учебного материала при чтении лекций, проведении семинарских занятий, подготовке учебных пособий

для студентов медицинских и биологических факультетов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов.

Критические замечания, вопросы и пожелания по диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Маркова М.А. нет. Вместе с тем, при изучении работы возникает ряд вопросов и замечаний, которые не умаляют научно-практической значимости диссертационного исследования.

1. Чем объяснить то, что у крыс в группе с удаленными каротидными тельцами уровень глюкозы значимо ниже, чем в группе интактного контроля, тогда как у крыс с перевязанной наружной сонной артерией отличий не обнаружено? Ведь животные, несомненно, испытывали стрессовое состояние.

2. Чем объяснить то, что показатели артериального давления и ЧСС у бодрствующих крыс в покое практически не отличаются в группах с ишемией и удалением каротидных телец?

3. Слишком большой объем главы «обзор литературы». По объему он больше четырех основных разделов диссертации: «результаты», «обсуждение результатов», «заключение» и «выводы». Следует более конкретно освещать состояние изучаемой проблемы, не прибегая к излишней детализации.

4. Следует более внимательно и аккуратно относиться к оформлению результатов диссертационного исследования. Некоторые таблицы и рисунки выполнены недостаточно информативно, а в тексте работы встречаются опечатки.

Заключение

Экспертиза диссертации Маркова М.А. «Новая модель вторичной легочной гипертензии, ассоциированная с односторонней хронической ишемией зоны каротидных телец» убеждает в том, что данная работа является новым оригинальным научно-практическим исследованием в области физиологии, имеющим теоретическое и прикладное значение. Тема исследования актуальна, что обусловлено всевозрастающей необходимостью совершенствования экспериментальных моделей при изучении патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

В диссертации на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых решает научную проблему, имеющую фундаментальное и прикладное значение – изучение механизмов

патогенеза легочной гипертензии на новой адекватной модели, разработанной автором.

Исходя из этого, можно заключить, что диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.5. – «Физиология человека и животных» по биологическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Марков Михаил Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Официальный оппонент:

10.10.2022

МАМАЛЫГА Максим Леонидович
доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ

Контактные данные:

тел.:

e-mail:

Адрес места работы: 119049, Ленинский пр-кт, 8, корп. 7. Москва.

Специальность, по которой официальным оппонентом

защищена диссертация: 03.03.01 – физиология

Подпись д.м.н. Мамалыги М.Л. удостоверяю:

СОКОЛЬСКАЯ Надежда Олеговна

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»

Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор